

KONSTRUKTION UND HUMANPHYSIOLOGISCHE ERPROBUNG
EINER MESSAPPARATUR
ZUR QUANTIFIZIERUNG VON EXTREMITÄTENVOLUMINA.

Priv.-Doz. Dr.-Ing.habil., Dipl.-Wirtsch.-Ing.
Wilfried D i e b s c h l a g

1979

LEHRSTUHL UND INSTITUT FÜR ARBEITSPHYSIOLOGIE
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIR.: O. PROF. DR. MED. WOLF MÜLLER-LIMMROTH

KONSTRUKTION UND HUMANPHYSIOLOGISCHE ERPROBUNG
EINER MEBAPPARATUR
ZUR QUANTIFIZIERUNG VON EXTREMITÄTENVOLUMINA.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der
Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Priv.-Doz. Dr.-Ing.habil., Dipl.-Wirtsch.-Ing.
Wilfried Diebschlag
aus Marburg/Lahn

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : o.Prof. Dr.med. Wolf Müller-Limmroth
Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. Klaus Thureau
Dekan : o.Prof. Dr.med. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 1979



"Bewährt den Forscher der Natur
ein frei und ruhig Schauen,
so folge Meßkunst seiner Spur
mit Vorsicht und Vertrauen."

(Johann Wolfgang v. Goethe)

Die vorliegende Arbeit entstand in den Jahren
1977 - 1978 mit dem humanphysiologisch und
pharmakologisch relevanten Ziel der Quantifi-
zierung von Volumina der unteren Extremitäten.
Die erforderlichen Untersuchungen wurden in den
Laboratorien des Instituts für Arbeitsphysiolo-
gie der Technischen Universität München vorge-
nommen, wofür ich dessen Direktor, Herrn Prof.
Dr.med. Wolf Müller-Limmroth, sehr herzlich
Dank sage.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr.med.
Klaus Thurau für die freundliche Übernahme
des Koreferates.

KONSTRUKTION UND HUMANPHYSIOLOGISCHE ERPROBUNG
EINER MEßAPPARATUR
ZUR QUANTIFIZIERUNG VON EXTREMITÄTENVOLUMINA

<u>G L I E D E R U N G</u>		<u>Seite</u>
1.	<u>EINLEITUNG</u>	6
1.1	Zielsetzung	6
1.2	Phlebopathische und traumatische Affektionen der unteren Extremitäten	6
2.	<u>VERSUCHSBEZOGENE DARSTELLUNG PHYSIOLOGISCH-PHARMAKOLOGISCHER ZUSAMMENHÄNGE</u>	9
2.1	Hämodynamische Betrachtung über die Volumenveränderungen, besonders in den unteren Extremitäten	9
2.2	Zur antiexsudativen und antiödematösen Wirkung einiger Pharmaka	16
3.	<u>KONSTRUKTIVER TEIL</u>	19
3.1	Kritische Würdigung einiger aus der Literatur bekannter Meßverfahren, vornehmlich zur Bestimmung von Fußvolumina	19
3.2	Konstruktion einer Meßapparatur zur Quantifizierung von Volumina, besonders der unteren Extremitäten	20
3.21	Wirkungsweise der Meßapparatur	20
3.22	Konstruktion der Meßapparatur	22
3.3	Eichung der Meßapparatur	24
3.31	Temperatureinfluß	25
3.32	Querschnittsfläche F des Meßbehälters	27
3.321	Ausmessen des Behälters	27
3.322	Eintauchen eines Prüfkörpers	27

4.	<u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	29
4.1	Meßmethodik	29
4.11	Prinzip der Volumenbestimmung	29
4.12	Anbringung von Meßmarken am Bein	29
4.13	Genauigkeit der Messungen	30
4.2	Patientengut und Versuchsdurchführung	30
4.21	Orthostatische und Kreislaufausgangsbedingungen der untersuchten Personen	30
4.22	Zustand der Personen und Versuchsdurchführung	31
4.3	Ergebnisse und Diskussion	32
4.31	Tagesrhythmische Veränderungen des Fußvolumens	32
4.32	Einfluß halbstündigen Stehens auf Fuß- und Unterschenkelvolumen	35
4.33	Nachweis des antiexsudativen Effekts von 1-Phenylephrin HCl enthaltendem Gel bei Sprunggelenksdistorsionen	39
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	43
6.	<u>ANHANG</u>	44
7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	81
8.	<u>LEBENS LAUF</u>	88

1. EINLEITUNG

1.1 Zielsetzung

Für vielfältige klinisch-medizinische und praktische Fragestellungen ist es von Bedeutung, quantitative Angaben über Extremitätenvolumina bzw. deren zeitliche Veränderungen zu erhalten. In hohem Maße interessieren Fuß- und Unterschenkelvolumina, da die weitverbreiteten Erkrankungen einer gestörten Blutzirkulation besonders in diesen Teilbereichen auftreten. Diagnostisch stehen zahlreiche Hilfsmittel zur Verfügung, um die Auswirkungen einer gestörten Makro- oder Mikrozirkulation zu beschreiben. Dagegen fehlte bisher eine genaue und einfach zu bedienende Volumen-Meßapparatur zur quantitativen therapeutischen Verlaufskontrolle.

Damit stellte sich die medizinisch-technische Aufgabe der Entwicklung einer Meßapparatur für Extremitätenvolumina und ihre Erprobung in humanphysiologischen Versuchen.

1.2 Phlebopathische und traumatische Affektionen der unteren Extremitäten

Beim kapillaren Stoffaustausch handelt es sich um einen komplexen Vorgang, der durch das Ineinandergreifen einer Vielzahl von Faktoren gekennzeichnet ist. Beim gesunden Erwachsenen verändert sich das Volumen der unteren Extremitäten im Laufe des Tages unter anderem in Abhängigkeit von der orthostatischen Belastung. Somit hat das Beinvolumen im allgemeinen nach einer Nachtruhe den niedrigsten Wert; während einer Sitz- oder Stehbelastung am Vormittag nimmt das Fuß- und Beinvolumen anfangs schnell zu und zeigt unterschiedlich stark ab dem frühen Nachmittag wieder eine rückläufige Tendenz. Diese Ergebnisse wurden an 20-jährigen Personen beiderlei Geschlechts ermittelt (vgl. Kap. 4.31).

Abweichungen von dieser physiologischen Tagesrhythmik können bereits Anzeichen für Affektionen unterschiedlicher Genese sein, wobei die phlebopathisch bedingten meist mit schmerzlosen, nicht geröteten Schwellungen infolge Ansammlung wässriger Flüssigkeit in den Gewebsspalten beginnen. Den traumatisch ausgelösten Affektionen liegt immer ein akutes Ereignis zu Grunde. Entwickelt sich aus dem lokal-akuten bei längerem Bestehen ein chronischer Zustand, so kommt es häufig zu fortschreitenden entzündlichen Reaktionen (inflammatio), die das Krankheitsbild erschweren.

Krankhafte Erscheinungen an den Venen der unteren Extremitäten, vor allem der oberflächlichen Beinvenen, stehen mit über 90 Prozent an der Spitze aller Venenerkrankungen [HAIDFISCHER et al. 32] und nehmen in den sog. zivilisierten Ländern noch stetig zu. Unter den phlebologischen Befunden nehmen Beinvenenthrombosen und Varizen eine besondere Stellung ein, da sie häufig als Folge verschiedener Zustände ein leicht erkennbares Erscheinungsbild darstellen. Ihre Frühdiagnose ist deshalb eine wichtige Aufgabe, um dem varikösen Symptomenkomplex schon durch eine weitgehend prophylaktisch wirkende Therapie entgegenzutreten zu können. Die für eine Diagnose und Therapie erforderlichen physiologischen Grundlagen im Zusammenhang mit der peripheren arteriellen und venösen Haemodynamik sind unter anderem beschrieben bei

v. ARNIM	[2], BOLLINGER	[9], BURRI et al.	[13/12],
DAVIS	[15/109], FEURSTEIN	[23], FISCHER	[24/ 8],
GOLLENHOFEN et al.	[28], HOUSE	[35/287], ILLIG	[36],
JOHNSON, H. et al.	[38], JOHNSON, J. et al.	[39], LEU	[44],
LEWIS	[45], NACHBUR	[53], NETTER	[54],
NETZER	[55], N.N.	[56/ 6], N.N.	[57],
RIECKERT	[62], SIGG	[69,70], THULESIUS	[78],
WETZEL et al.	[82], WINNE	[85],	

so daß sich eine entsprechend detaillierte Wiedergabe erübrigt.

Nachfolgend seien einige der häufigsten Beschwerden und Symptome benannt:

- Paraesthesien, Schweregefühl und Schmerzen in den Beinen,
- venös bedingte Stauungen und Ödeme,
- Kapillaropathien, Venopathien,
- Periphlebitis, Thrombophlebitis,
- chronisch venöse Insuffizienz,
- ulcus cruris,
- variköses Syndrom,
- Schwangerschaftsvarikosis,
- Hämatome und traumatisch bedingte Ödeme.

Außer Erbfaktoren, einem gewissen Einfluß durch die Ernährungsweise und anderen Besonderheiten führt anhaltender Bewegungsmangel als überwiegende Ursache zu einer Verschlechterung der venösen Zirkulation in den unteren Extremitäten, wodurch vor allem in der Subkutis die Entstehung von ausgedehnten, präfascialen Ödemen gefördert wird. Gleiches gilt besonders für das Stehen als Arbeitshaltung, das außer im Haushalt auch heute noch viel zu oft im Berufsleben angetroffen wird [BOUISSET et al. 10], obwohl vielfache Anstrengungen unternommen werden, physiologische Kenntnisse bei der Gestaltung von Arbeitsplätzen zu berücksichtigen. Ödeme können außerdem Begleitsymptome vieler Affektionen unterschiedlicher Herkunft sein, wie die Angaben von ABRAMSON [1], BALINT [5], HEGGLIN [33], SIEGENTHALER [68] u.a. zeigen.

Im internationalen Schlüssel der Krankheitsarten sind Ödeme nicht als eigene Gruppe ausgewiesen, sondern den einzelnen Krankheiten jeweils als Untergruppe zugeordnet, weswegen ihre statistische Erfassung schwierig ist. Den Statistiken des Bundesverbandes der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) ist zu entnehmen, daß beispielsweise im Jahre 1971 von den AOK-Mitgliedern ca. 60.000 Männer und ca. 51.000 Frauen allein wegen Erkrankungen des Venen- und Lymphsystems annähernd 1,5 Millionen Tage arbeitsunfähig waren. Da die Einteilung der Krankheitsarten

seitens der AOK inzwischen nach einem geänderten Schlüssel erfolgt, sind die neueren Angaben nicht mehr direkt vergleichbar, doch wird versichert, daß die Erkrankungen des Venen- und Lymphsystems weiter im Zunehmen begriffen sind.

Zur Prophylaxe und direkten Therapie dieser Beinleiden werden vielfältige pflanzliche, chemische und homöopathische Medikamente mit interner oder externer Applikation eingesetzt. Die Wirksamkeit der verwendeten Präparate wurde zumeist nicht am Menschen selbst quantifiziert, sondern an dem chemisch, thermisch oder durch Tourniquet erzeugten Rattenpfotenödem überprüft [TAEGER 77]; weitere diesbezügliche Tierversuche beschreiben CORMAN [14], ROSENKILDE [63] und STEELE [73].

2. VERSUCHSBEZOGENE DARSTELLUNG PHYSIOLOGISCH-PHARMAKOLOGISCHER ZUSAMMENHÄNGE

2.1 Hämodynamische Betrachtung über die Volumenveränderungen, besonders in den unteren Extremitäten

In Abhängigkeit von Körperstellung und -bewegung treten sowohl kurzfristige als auch längerdauernde Kreislaufveränderungen ein. Nach GREGG [29] wirkt sich beim Erwachsenen mit 'normaler' Lebensweise die Schwerkraft beim Übergang vom Liegen zum Stehen entsprechend Abb. 1 auf die Blutzirkulation aus. Die eintretenden Kreislaufreaktionen sind z.T. vom Blutvolumen (normal 5-6 l) abhängig, das heißt bei geringerer Blutmenge im allgemeinen ausgeprägter, bei höherem Blutvolumen hingegen abgeschwächer.

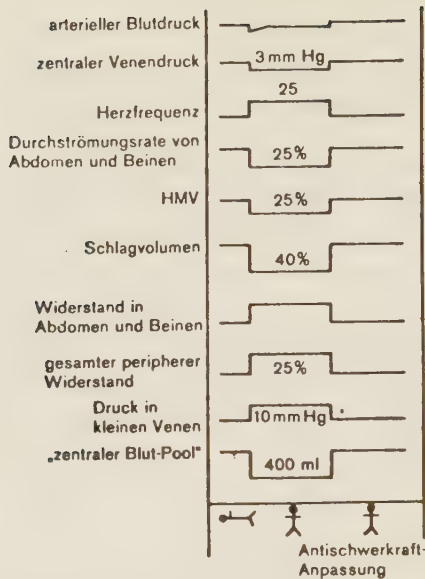


Abb. 1: Einfluß des Aufstehens aus dem Liegen auf das kardiovaskuläre System. Die Zahlen bedeuten mittlere Veränderungen [nach GREGG 29].

Nachfolgend seien die schematisch dargestellten Diagramme der Abb. 1 knapp erläutert:

Nach dem Aufstehen muß sich das gesamte kardiovaskuläre System an die veränderte Körperstellung anpassen, wobei dieser Prozeß individuell verschieden stark ausgeprägt ist. Infolge der plötzlichen Orthostase kommt es zu einem vorübergehenden 'Wegsacken' von Blut (von im Mittel bis zu 400 ml) aus dem Körperkern besonders in das kapazitive System der unteren Extremitäten und dadurch bedingt zu einem Blutdruckabfall in der arteria carotis communis und dem Aortenbogen; auch der herznahe Venendruck kann etwas nachgeben. Das Herzschlagvolumen von durchschnittlich 70 ml verringert sich ebenfalls (max. 40%), und folglich wird das vom Herzen pro Minute geförderte Blutvolumen (HMV) niedriger liegen. Dadurch kann die Durchströmungsrate von Abdomen

und Beinen um 25 % weniger betragen. Die Gefäßvolumina, vor allem der peripheren Venen, müssen sich entsprechend dem Blutandrang vergrößern. In einer Übergangszeit liegt der Gefäßwiderstand der Kapillaren über normal, was die Durchströmungsrate herabsetzt. Eine bis zu 25 Schlägen pro Minute gesteigerte Herzfrequenz wird jedoch versuchen, die Ausgangsverhältnisse wieder herzustellen, um bei längerem Aufrechstehen einer Minderdurchblutung des Gehirns mit der Gefahr einer Bewußtlosigkeit entgegenzuwirken. Die Schnelligkeit dieser Anpassungsvorgänge scheint unter anderem vom Wachheitsgrad und dem Aktivitätsniveau des Menschen geprägt zu werden.

Beim liegenden Menschen ist das kraniocaudale hydrostatische Druckgefälle aufgehoben; dagegen wirkt im Stehen der volle orthostatische Druck der Blutsäule auf die Füße, so daß sich dadurch erhebliche Blutdruck-Unterschiede im Körper einstellen [GANONG 26/587]:

- Beine: arterieller/venöser Mitteldruck beim Erwachsenen:
180-200/85-90 mm Hg.
- Kopf: arterieller/venöser Mitteldruck beim Erwachsenen:
60-75/0 mm Hg.

Trotz verschiedener Anpassungsvorgänge an die aufrechte Haltung (Erhöhung von Herzfrequenz, Schlagvolumen und Verengung der Arteriolen in den unteren Extremitäten) vermindert sich die cerebrale Durchblutung im Stehen um etwa 20 %; doch da gleichzeitig die O_2 -Extraktionsrate aus dem Blut ansteigt, bleibt die O_2 -Aufnahme des Gehirns unabhängig von der Körperstellung. Nach MELLANDER et al. [48,49] beruhen die schnellen Bein volumen-Änderungen auf Blutverschiebungen, während die langsameren auf kapillare Filtrationsvorgänge (Ultrafiltration) zurückzuführen sind. Letztere können beispielsweise eine Folge längeren Stehens sein, wodurch die Zunahme der Interstitial-Flüssigkeit in den unteren Extremitäten mehr als 15 % des Blutplasma-Volumens betragen kann.

STÜTTGEN [75/243] zitiert die von KITCHIN am Unterarm des Erwachsenen ermittelte Kapillarfiltrationsrate mit $F = 1,6 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3 \text{ pro } 100 \text{ cm}^3 \text{ Gewebe} \cdot \text{h} \cdot \text{N/cm}^2$ *).

Nach dem LAPLACE'schen Gesetz gilt in einem dehnbaren Hohlgefäß unter Gleichgewichtsbedingungen:

$$p = T \cdot \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right)$$

mit: $p \text{ [N/cm}^2\text{]} = \text{effektiver Filtrationsdruck} = \text{Druck auf der Innenseite minus Druck auf der Außenseite der Wand} = \text{transmuraler Druck}$

$T \text{ [N/m]} = \text{Wandspannung}$

$R_{1,2} \text{ [m]} = \text{Gefäßradien (vgl. Abb. 2)}$

Für die meisten Blutgefäße geht $R_2 \rightarrow \infty$, und somit wird

$$p = \frac{T}{R_1}$$

Kapillaren: $T = 1,3 \cdot 10^{-2} \text{ [N/m]}; R_1 = 6 \cdot 10^{-6} \text{ [m]};$
 $p = 2,17 \cdot 10^3 \text{ [N/m}^2\text{]}; F = 3,47 \text{ [cm}^3/100 \text{ cm}^3 \text{ Gewebe} \cdot \text{h} \cdot \text{Druck } p\text{]}$

zum Vergleich:

Vena cava inf.: $T = 21 \text{ [N/m]}; R_1 = 2 \cdot 10^{-2} \text{ [m]};$
 $p = 1,05 \cdot 10^3 \text{ [N/m}^2\text{]}; F = 0 \text{ wegen Gefäßwandabdichtung.}$

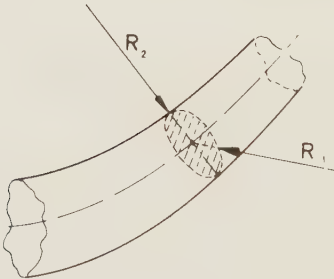


Abb. 2: Schematische Darstellung der Krümmungsradien einer Blutkapillare.

*) $1 \text{ mm Hg} \hat{=} 1,33 \text{ mbar} \hat{=} 133 \text{ N/m}^2$
 $1 \text{ N} \hat{=} 1 \text{ m} \cdot \text{kg/s}^2 \hat{=} 0,102 \text{ kp}$

Die Kapillarpermeabilität hängt ab von den innerhalb und außerhalb der Blutbahn herrschenden Druckverhältnissen und wird von GANONG [26/534 f.], GAUER [27,142], ILLIG [36], NETTER [54/375], WINNE [85] u.a. beschrieben. Normalerweise sind nach WETZEL und ZOTTERMANN [82] nur etwa 50 % aller vorhandenen Kapillarstränge (am Fußrücken $6 \cdot 10^4$ bis $7 \cdot 10^4/\text{cm}^3$ mit einer Gesamtlänge von ca. 2000 m) mit einer Geschwindigkeit von etwa 0,07 cm/s durchströmt. Bei orthostatischem Druck oder Hitzebelastung werden jedoch die praekapillären Sphinkteren geöffnet, so daß die Durchblutung, der effektive Filtrationsdruck und letztlich das interstitielle Flüssigkeitsvolumen zunehmen können.

Das Volumen der unteren Extremitäten wird entscheidend beeinflusst von der Venen-Hämodynamik. Deren wichtigste Charakteristika sind nach THULESIUS [78/30]

- die Venen als Blutreservoir,
- die Dehnbarkeit der Venen,
- die venöse Vasomotorenregulation und
- das venöse Stromvolumen.

Da die Venen hinsichtlich des Volumens die Arterien um mehr als das Doppelte übertreffen, entfallen auf das venöse System des Körpers etwa 70 % des Gesamtblutvolumens; in den unteren Extremitäten beträgt das Volumenverhältnis venös/arteriell sogar bis 80/20.

Die Bezeichnung der Venen als kapazitive Gefäße bzw. veränderliches "Blutreservoir" beruht auf ihrem Vermögen, größere Blutmengen ohne wesentliche Druckänderung aufnehmen zu können. Dies gilt vor allem für die Füllungsphase von teilweise kollabierten Venen, wohingegen nur die Ausweitungsphase der runden, vollständig gefüllten Venen eine echte Dehnung der Gefäßwand darstellt. Dabei ist der Einfluß des peripheren Gefäßtonus durch überwiegend α -adrenerge, neurale Stimulation zu berücksichtigen, zumal Aktivierung des sympathischen Nervensystems unter anderem zu folgenden Effekten führt:

- Venokonstriktion und Mobilisierung des Blutes aus den peripheren "Reservoirs";
- praekapilläre Vasokonstriktion mit verstärktem Abfall des venösen Drucks, Erniedrigung des Kapillardrucks und dadurch vermehrte Resorption extravasaler Flüssigkeit.

Da die Venen ein System leicht kollabierender Gefäße mit dauernd wechselndem Lumen sind, kann das HAGEN-POISEUILLE'sche Gesetz zur Berechnung des venösen Stromvolumens nur bedingt verwendet werden; beispielsweise bewirkt eine Radiuszunahme um nur 19 % in einem Gefäß bereits Verdoppelung des Strömungsvolumens.

$$\frac{V}{t} = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta} \cdot \Delta P$$

mit: V/t [m^3/s] = Strömungsvolumen pro Zeit in einem geraden, engen Rohr

l [m] = Länge des Rohres

r [m] = Radius des Rohres

ΔP [N/m^2] = Druckdifferenz zwischen den Enden des Rohres
= [$kg/s^2 \cdot m$]

η [$kg/m \cdot s$] = Viskosität der Flüssigkeit

In Abb. 3 sind die verschiedenen extravasalen Faktoren, die die venöse Blutströmung beeinflussen, schematisch dargestellt. Dabei wird die "melkende" Wirkung der auf die Venen einwirkenden Kompressionskräfte seitens der Skelettmuskulatur durch die in den Extremitäten besonders gut ausgebildeten Venenklappen hervorragend unterstützt. Auch aufgrund der atmungsbedingten intraabdominalen und intrathorakalen Druckschwankungen bildet sich vor allem in den tiefen Extremitätenvenen eine phasische Blutströmung aus; sie ist in den unteren Extremitäten am ausgeprägtesten. Nach Untersuchungen mit einem verbesserten Ultraschall-Flowmeter gibt NACHBUR [53/85] nach Expiration die Strömungsgeschwindigkeit in den Beckenvenen und der unteren Hohlvene mit 0,3 bis 0,4 m/s an; der allein durch den Wechsel von Expiration und Inspiration hervorgerufene Geschwindigkeitsunterschied in der vena cava inferior beträgt etwa 0,25 m/s.

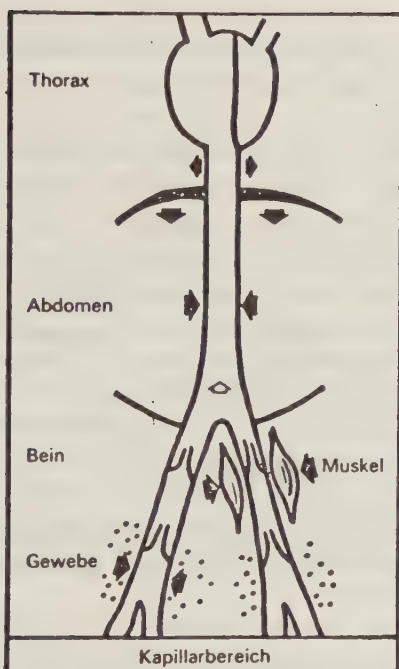


Abb. 3: Einige Einflußfaktoren auf die venöse Blutströmung
[THULESIUS 78/38].

Im Zustand regungslosen Stehens bleiben für den zentripetalen Transport des venösen Blutes außer einem abgeschwächten Einfluß der Atmung nur noch der Gewebsdruck und der restliche hydraulische Druck des Herzens von $1.300-2.000 \text{ N/m}^2$ in den Venolen.

Über die Ödempathogenese sind vielfältige Untersuchungen angestellt worden, wobei die von STARLING bereits 1896 [72] aufgestellte "Theorie der Filtration und Rückresorption" unter Einbeziehung damals noch nicht bekannter Fakten des Gesamtkomplexes 'Salz- und Wasserhaushalt' inzwischen weiterentwickelt wurde [BAUER 7; LANDIS et al. 42; SCHADE et al. 64; SOSTMANN 71]. Diese Fragen sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.2 Zur antiexsudativen und antiödematösen Wirkung einiger Pharmaka

Vor Einführung neuer Arzneimittelspezialitäten [12] sind diese unter folgenden Gesichtspunkten zu beurteilen:

- Indikationsbereich,
- Kontraindikationen,
- Zusammensetzung sowie biochemischer Wirkungsmechanismus im Gesamtorganismus und am gewünschten Angriffspunkt,
- Nebenwirkungen,
- Resorptionsgeschwindigkeit und -menge (intestinal, dermal etc.),
- Verteilungsgeschwindigkeit und -menge in Flüssigkeiten und Geweben des Organismus (Pharmakokinetik),
- Kumulation und biologische Halbwertszeit,
- Ausscheidungsgeschwindigkeit, -menge und -art (im Harn, in Faeces, transdermal etc.),
- Möglichkeiten von Kontrolluntersuchungen,
- Antagonisten,
- Wirkungsbeeinflussung durch die Art der Ernährung oder das Zusammentreffen mit anderen Pharmaka (Addition und Potenzierung),
- Darreichungsform (Galenik), Dosierung, Dosiswirkungskurve und therapeutische Breite.

Pharmakologisch ist zu unterscheiden zwischen den Begriffen Wirkung und Wirksamkeit. Da fast für jede Substanz im pharmakologischen Experiment irgendeine Wirkung nachgewiesen werden kann, muß die Frage einer Wirksamkeit immer in Versuchen am Menschen verifiziert werden. Diese Versuche sollten vorzugsweise doppelblind und als "cross over trials" gefahren werden, wobei auf eine streng zufällige Zuteilung (Randomisation) der Probanden zu achten ist.

Die Zahl der eingeführten Arzneimittelspezialitäten mit antiexsudativer, antiödematöser, antiinflammatorischer und weiterer Wirkungen ist beträchtlich und ebenso auch die in diesem Zusammenhang publizierten Arbeiten. Die entsprechenden Medikamente werden im allgemeinen bei den Antiphlogistica und Venenmitteln, einige gelegentlich auch bei den Analgetica/Antirheumatica eingereiht, wobei sie als Interna oder Externa verfügbar sind. Abgesehen von den Informationsschriften der Herstellerfirmen wurden im Zusammenhang mit vorstehend bezeichneten Arzneimitteln

vielfältige labormäßige und klinische Untersuchungen vorgenommen, worüber unter anderem bedeutende Arbeiten erschienen von:

ARTURSON	[3],	BECKER	[8],	BRUNE et al.	[11],
DOUWES	[17],	ECHT et al.	[20],	EHRINGER	[21],
FELIX	[22],	FISCHER	[25],	GÜGEL-FRANK	[30],
GÜTTSCHEs et al.	[31],	JAQUES	[37],	KUHNKE	[41],
LANGE et al.	[43],	LINDNER	[46],	LOTZ	[47],
PAUSCHINGER	[58,59],	SCHLEMMER	[65],	STRAUBE	[74],
SZIRMAI et al.	[76],	WILLOUGHBY	[84].		

Die Zahl der Wirksubstanzen in den vorstehend untersuchten Antiexsudativa und Antiphlogistica ist wesentlich geringer als die Zahl der Arzneimittelspezialitäten. In diesen Interna oder Externa liegen die Wirksubstanzen als Einzelstoffe oder in Kombination mit Pflanzenauszügen, Vitaminen oder chemischen Stoffen vor. Besonders häufig verwendete Wirksubstanzen sind:

- | | |
|---|-------------------------------|
| - Aescin | - Benzydamin-HCl |
| - Buphenin-HCl | - Flavonderivate |
| - Flufenaminsäure | - Glucofuranosid (Tribenosid) |
| - Heparin | - Hirudin |
| - Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester | - Phenylephrin |
| - Rutin und Rutinderivate | - Salicylate. |

Die daraus hergestellten Medikamente verfolgen vielfach gleiche Ziele, nämlich

- lokale Gefäßabdichtung (antiexsudativer Effekt)
- Entzündungshemmung (antiinflammatorischer Effekt)
- Normalisierung des gestörten Bindegewebsstoffwechsels bezüglich Struktur, Viskosität, Permeabilität und Wasserbindungsvermögen
- vasokonstriktiven Effekt zur starken Reduzierung der durchbluteten Kapillarstrecke, über die exsudative Prozesse wirksam werden können oder ...
- ...vasodilatatorischen Effekt mit lokaler Steigerung der Durchblutung und des Lymphabflusses zur beschleunigten Resorption von Ödemflüssigkeit
- Hemmung lokaler lysosomaler Enzymsysteme
- antikoagulämische und fibrinolytische Wirkung
- schnelle analgetische Wirkung.

Im Kap. 4.33 wird der antiexsudative Effekt des Adrenalin-derivates 1-Phenylephrin-HCl beschrieben. Diese Substanz mit der chemischen Bezeichnung 1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-methyl-amino-äthanol-HCl zeichnet sich durch eine rasche perkutane Resorption

(Anachysis) und interstitielle Verteilung (Diachysis) aus, wie bisher nicht veröffentlichte Experimente an Wistarratten von SENSCH et al., Fa. Luitpoldwerk-München, bestätigen [persönliche Mitteilung]. Bei frühzeitiger externer Applikation der Wirksubstanz im traumatisch-exsudativen Bereich (: keine offenen Wunden!) wird der Austritt von Blut oder Plasma aus den lädierten Gefäßen ins Interstitium wesentlich reduziert, d.h. die durch lokale Histamin- und möglicherweise auch Prostaglandinausschüttung ausgelösten Gefäßreaktionen [ARTURSON 3] werden vermindert. Wie im vorangehenden Abschnitt aufgeführt, werden unter anderem sowohl sympathicomimetisch wirksame Substanzen mit vasokonstriktivem (: α -rezeptorenaktivierende Stoffe) als auch vasodilatatorischem Effekt (: β -rezeptorenaktivierende Stoffe) therapeutisch bei Ödemen eingesetzt. 1-Phenylephrin ist ein Stoff mit nahezu reiner α -Rezeptorenwirkung (- eine geringe β -sympathicomimetische Wirkung ist allen α -Sympathicomimetica zu eigen -), wobei der ödemreduzierende Substanzeinfluß mit einer Venentonussteigerung zu erklären versucht wird [ECHT et al. 20].

α -Sympathicomimetica haben sich lokal wie systemisch therapeutisch bei Schleimhautödemen des Menschen seit längerem bewährt und zeigten bei der oralen, lokalen und intravenösen Behandlung von durch Carragenin induzierten Ödemen an Rattenpfote, -bauch und -rücken [SENSCH et al., persönl. Mitteilung] positive Wirkungen. Die gefäßaktive Wirkung der Sympathicomimetica, ihre einfache lokale Anwendbarkeit und die bekannte Effektivität zur Schleimhautabschwellung führten zu der Frage, ob der antiödematöse und antiinflammatorische Effekt bei jedweden, bspw. auch bei stumpf-traumatisch ausgelösten kutanen und Bindegewebsschwellungen therapeutisch genutzt werden könnte.

Aus diesem Grunde galt es, den vom Hersteller in Tierversuchen erfolgreich getesteten Wirkstoff nun am Menschen in einer Doppelblindstudie gegen ein Placebo hinsichtlich seines volumenvermindernden Effektes bei Sprunggelenksdistorsionen quantitativ zu prüfen. Das Pharmakon war ein alkoholhaltiges Gel (20% Iso-propanol) mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 g% 1-Phenylephrin-HCl.

Das Placebo enthielt auf der Basis des gleichen Gelträgers ebenfalls 20 % Isopropanol, jedoch keinen Wirkstoff. Die Ergebnisse werden in Kapitel 4.33 mitgeteilt.

3. KONSTRUKTIVER TEIL

3.1 Kritische Würdigung einiger aus der Literatur bekannter Meßverfahren, vornehmlich zur Bestimmung von Extremitätenvolumina

Zu den ältesten Meßmethoden zählen die sog. Wiegeversuche von MOSSO [51], die mit einem ca. 2 x 1 m messenden Holzbrett ausgeführt wurden, das um die Querachse durch den Brettsschwerpunkt kippbar gelagert war. Justierte man das Brett und eine auf ihm liegende Versuchsperson (Vp) bei horizontaler Lagerung in ein labiles Gleichgewicht, drehte daraufhin den Kipptisch in die Vertikale, wobei die Vp auf einem gegen die Fußsohlen montierten Brett unverrutschbar stand und drehte den Tisch nach einiger Zeit wieder zurück in die Ausgangsstellung, so ergab sich keine Gleichgewichtslagerung mehr wegen der zwischenzeitlichen Blut- und interstitiellen Flüssigkeitsansammlung in den unteren Extremitäten.

Alle nachstehend zitierten Verfahren zur Bestimmung des Volumens der Extremitäten oder Teilen davon beruhen auf der Messung ihrer Wasserverdrängung beim Eintauchen in ein Gefäß. Bei Volumenmessungen an den Armen erkannte RANCKEN [60] schon 1909, daß die direkte Messung des über eine Rinne ablaufenden Wassers "keine sonderlich genaue Bestimmung" sei.

Einander ähnliche Meßgeräte benutzten ATZLER et al. [4], TURNER et al. [80], WATERFIELD [81] und WHITNEY [83], bei denen am Boden einer wassergefüllten Wanne ein vertikales Glasrohr angebracht war, in dem nach Eichung des Gefäßes die verschiedenen Wasserhöhen mit Hilfe eines Kathetometers abgelesen wurden. Bei Nachvollzug dieser Meßmethode zeigten sich im Dauerversuch jedoch verschiedene Fehlerquellen, vor allem aber die Ausbildung unterschiedlich starker Adhäsionskräfte des Wassers an der Steigrohrwandung, ausgelöst durch Verunreinigungen und Hautfett.

Von KEATES [40] wurden gleiche Messungen in einem offenen Behälter vorgenommen, der statt eines Steigrohres in der Seitenwand ein skaliertes Fenster zum Ablesen des Wasserstandes aufwies. - Bei Probemessungen stellte sich heraus, daß Messungen dieser Art jedoch noch weniger genau waren als die vorstehend geschilderten.

Auch der Vorschlag von RENBOURN [61], aus dem Meßgefäß ein schräg verlaufendes, skaliertes Glasrohr zur Wasserstandsanzeige herauszuführen, brachte nach einigen Erfahrungen keine merkliche Genauigkeitszunahme.

über die Ermittlung der von ihnen verdrängten Flüssigkeitsmenge (Archimedes'sches Prinzip). Die Genauigkeit eines solchen Meßverfahrens hängt stark von der Methodik der Mengenerfassung der verdrängten Flüssigkeit ab.

Ein Weg zur Messung von Fußvolumina wurde von DIEBSCHLAG [16] aufgezeigt; eine Weiterentwicklung dieser Apparatur erlaubt nun auch eine Bestimmung des gesamten Beinvolumens oder auch der Volumina der oberen Extremitäten. Für Unterschenkelmessungen ist das Hauptelement der Meßapparatur ein ca. 450 mm hoch mit Wasser gefülltes rechteckiges Glasgefäß der Dicke $d_1 = 8$ mm, dessen lichte Höhe $h_1 = 600$ mm und dessen mittlere Querschnittsfläche $F_1 = 266,42 \text{ mm} \times 197,82 \text{ mm}$ beträgt (Maße bestimmt bei $\vartheta = 20^\circ\text{C}$; vgl. Kap. 3.3). Ein entsprechend geformter zweiter Behälter aus Plexiglas für besonders lange Beine ist noch etwas höher und weist die Abmessungen $h_2 = 900$ mm und $F_2 = 305 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$ bei einer Wandstärke $d_2 = 10$ mm auf.

Die Volumenbestimmung von Körpern beruht auf folgendem Prinzip:

Von einem einstellbaren Nullpunkt aus bewegt eine durch einen Schrittmotor angetriebene Spindel einen metallenen Meßstift abwärts bis er die Wasseroberfläche berührt. Dadurch wird

- bei einer angelegten Spannung von 6 Volt zwischen dem Meßstift und einer in den Behälter eingeführten Elektrode über das leitende Wasser ein Stromkreis geschlossen, was zur
- Abschaltung des Schrittmotors und zum
- Anhalten des Schrittzählwerks führt.

Über die Steigung der Antriebsspindel lassen sich die Schritte in eine Weglänge umrechnen. Diese Umformung wird von einer elektronischen Schaltung vorgenommen und die jeweils vom Meßstift zurückgelegte Weglänge auf 0,01 mm digital angezeigt sowie ausgedruckt. - Entsprechend der Spindellänge kann der Meßstift einen Maximalweg von 450 mm zurücklegen und je nach Wunsch abwärts oder aufwärts fahren. An beiden Spindelenden sind Sicherheits-Endabschalter vorgesehen.

Hilfe vorgenannter Hebebühne ist es möglich, das Meßgefäß verschieden großen Patienten "anzupassen". Die Abbildungen 5 und 6 vermitteln einen Eindruck von der betriebsbereiten Meßapparatur.

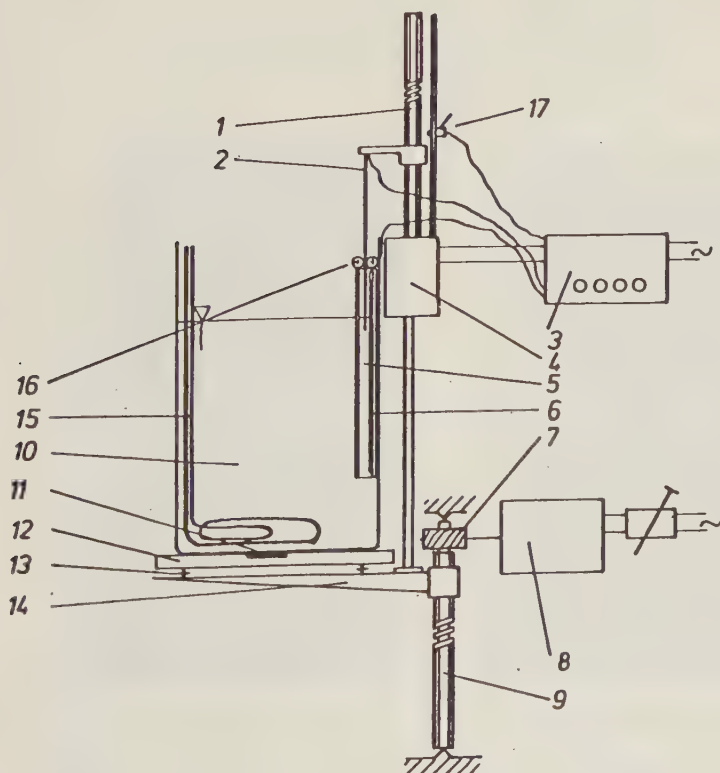


Abb. 4: Schematischer Aufbau der Volumenmeßapparatur.

Es bedeuten:

- 1 Spindel zum Auf- und Abfahren des Meßfühlers
- 2 Meßfühler
- 3 Steuergerät des Schrittmotors mit digitaler Anzeige des Meßweges
- 4 Schrittmotor
- 5 Plexiglasrohr
- 6 Elektrode
- 7 Schneckentrieb
- 8 Stufenlos regelbarer Antriebsmotor der Hubspindel

- 9 Hubspindel
- 10 Meßbehälter
- 11 Wasserwaage
- 12 Grundplatte
- 13 Rändelschrauben zur Justierung der Wasserwaagen
- 14 Hebebühne
- 15 Heizschlangen
- 16 Befeuchter der Meßstiftspitze
- 17 Höhenverstellbare Nullpunktjustierung

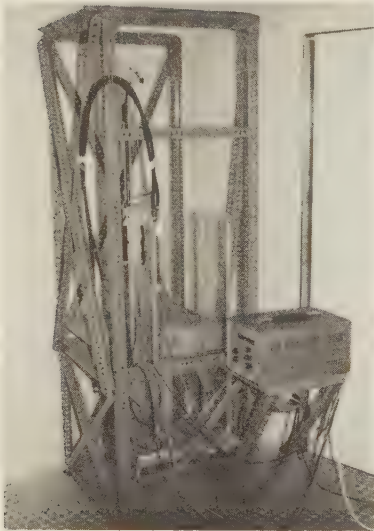


Abb. 5: Bedienungsseite



Abb. 6: Einstiegseite für Patienten
über Stufenpodest

Verschiedene Ansichten der Fuß- und Beinvolument-Meßapparatur.

3.3 Eichung der Meßapparatur

Durch das Eintauchen eines Körpers in den teilweise wasser-gefüllten Meßbehälter steigt der Wasserspiegel an, so daß das Körpervolumen dem verdrängten Wasservolumen, nämlich gemessene Wasserspiegelerhöhung $\times$ lichte Querschnittsfläche des Behälters entspricht. Es galt diesbezüglich zu ermitteln:

- Temperatureinfluß auf die Behälterabmessungen,
- lichte Querschnittsfläche F des Behälters.

.31 Temperatureinfluß

Um der Forderung nach hoher Meßgenauigkeit trotz Schwankungen der Raumtemperatur innerhalb 20 - 30 °C gerecht zu werden, bieten sich folgende Lösungen einzeln oder kombiniert an:

- Wahl eines Behälterwerkstoffes mit möglichst niedrigem thermischen Ausdehnungskoeffizienten,
- thermische Isolation des Meßbehälters,
- Durchführung aller Messungen in einer bspw. auf 20 °C temperierten Klimakammer.

Entsprechend den vorgesehenen Behälterwerkstoffen Glas und Plexiglas werden deren thermische Stoffwerte nachfolgend gegenübergestellt.

Glas:

thermischer Längenausdehnungskoeffizient

$$\alpha = 3 - 10 \cdot 10^{-6} \text{ [m/m} \cdot \text{K]}$$

Quarzglas

$$\alpha = 0,5 \cdot 10^{-6} \text{ [m/m} \cdot \text{K]}$$

Wärmeleitfähigkeit

$$\lambda = 0,7 - 1,0 \text{ [W/m} \cdot \text{K]}$$

Plexiglas:

thermischer Längenausdehnungskoeffizient

$$\alpha = 70 \cdot 10^{-6} \text{ [m/m} \cdot \text{K]}$$

Wärmeleitfähigkeit

$$\lambda = 0,2 \text{ [W/m} \cdot \text{K]}$$

Wasser:

thermischer Raumausdehnungs-

koeffizient(im Bereich von 20-30°C) $\beta \approx 0,26 \text{ [cm}^3\text{/K]}$

Wärmeleitfähigkeit $\lambda = 0,58 \text{ [W/m} \cdot \text{K]}$

Für die Berechnung von Längen- bzw. Volumenänderungen gilt

$$l_1 = l_0 \cdot (1 + \alpha \cdot \Delta t)$$

$$V_1 = V_0 \cdot (1 + \alpha \cdot \Delta t)^3 \approx V_0 \cdot (1 + \beta \cdot \Delta t), \text{ wobei } \beta \approx 3\alpha$$

Für den Meßbereich zwischen $t_0=20$ °C und $t_1=30$ °C ergibt sich $\Delta t=10$ °C. Die Behälterabmessungen (lichtes Maß) wurden in Kapitel 3.21 angegeben.

Glasbehälter ($\alpha_{\text{mittel}} \approx 7 \cdot 10^{-6} \text{ [m/m} \cdot \text{K)]}$):

$$V_0 [\text{cm}^3] = a \cdot b \cdot c = 60,00 \cdot 26,64 \cdot 19,78 = 31616,35$$

$$V_1 [\text{cm}^3] = a \cdot b \cdot c (1 + \alpha_m \cdot \Delta t)^3 = 60,00 \cdot 26,64 \cdot 19,78 \cdot 1,00007^3 = 31623,00$$

$$\Delta V [\text{cm}^3] = V_1 - V_0 = 6,65$$

$$F_0 [\text{cm}^2] = b \cdot c = 26,64 \cdot 19,78 = 526,94$$

$$F_1 [\text{cm}^2] = b \cdot c (1 + \alpha \cdot \Delta t)^2 = 26,64 \cdot 19,78 \cdot 1,00007^2 = 527,01$$

$$\Delta F [\text{cm}^2] = F_1 - F_0 = 0,07$$

Pro Meßschritt von 0,001 cm und pro 1 K beträgt der thermisch-bedingte Volumenfehler nur $7 \cdot 10^{-6} \text{ [cm}^3/\text{K]}$.

Plexiglasbehälter ($\alpha \approx 70 \cdot 10^{-6} \text{ [m/m} \cdot \text{K)]}$)

(zum Vergleich dieselben Abmessungen angesetzt)

$$V_0 [\text{cm}^3] = a \cdot b \cdot c = 60,00 \cdot 26,64 \cdot 19,78 = 31616,35$$

$$V_1 [\text{cm}^3] = a \cdot b \cdot c (1 + \alpha \cdot \Delta t)^3 = 60,00 \cdot 26,64 \cdot 19,78 \cdot 1,0007^3 = 31682,79$$

$$\Delta V [\text{cm}^3] = V_1 - V_0 = 66,44$$

$$F_0 [\text{cm}^2] = b \cdot c = 26,64 \cdot 19,78 = 526,94$$

$$F_1 [\text{cm}^2] = b \cdot c (1 + \alpha \cdot \Delta t)^2 = 26,64 \cdot 19,78 \cdot 1,0007^2 = 527,68$$

$$\Delta F [\text{cm}^2] = F_1 - F_0 = 0,74$$

Pro Meßschritt von 0,001 cm und pro 1 K beträgt der thermisch-bedingte Volumenfehler $74 \cdot 10^{-6} \text{ [cm}^3/\text{K]}$.

Geht man davon aus, daß bei einer konstanten Wassertemperatur von 30°C und einer Umgebungstemperatur von 20°C die mittlere Wandtemperatur des Meßbehälters 25°C beträgt, so gehen Schwankungen der Umgebungstemperatur nur mit dem halben Wert in die Volumen-Fehlerberechnung ein. Vorstehende Berechnungen und Überlegungen bestätigen, daß mit dem Behälterwerkstoff Glas ein Material gewählt wurde, dessen geringer Längenausdehnungskoeffizient bei Temperaturschwankungen zu einem vernachlässigbar geringen Volumenfehler führt. Auch bei Verwendung des Materials Plexiglas liegt der mögliche thermisch-bedingte Volumenfehler unter realen Bedingungen (Messungen des Unterschenkels bis zum Knie) noch unter $0,5 \text{ cm}^3$ und ist damit ebenfalls bedeutungslos. Deshalb kann die Durchführung der Volumenmessungen ohne Genauig-

keitseinbuße auch ohne die Benutzung einer Klimakammer auskommen. Unter Berücksichtigung der angegebenen Wärmeleitzahlen $\hat{\lambda}_i$ besteht ferner keine Notwendigkeit einer thermischen Behälterisolation, da der Thermostat das Wasserbad leicht auf dem eingestellten Wert von 30 °C halten kann.

3.32 Querschnittsfläche F des Meßbehälters

Die Querschnittsfläche F des Behälters wurde in verschiedenen Behälterhöhen überprüft und ließ sich ermitteln durch

- Ausmessen,
- Eintauchen eines Probekörpers mit bekanntem Volumen.

Diese Messungen wurden in 15 Behälterhöhen vorgenommen, nämlich $h_1 = 300 \text{ mm}$, $h_2 = 320 \text{ mm}$, $h_3 = 340 \text{ mm}$, ..., $h_{15} = 580 \text{ mm}$.

3.321 Ausmessen des Behälters

Mit einer Schieblehre wurden die Querschnittsmaße b_i und c_i (mit $i = 1 - 15$) aufgenommen. Es errechneten sich daraus die Mittelwerte

$$b [\text{cm}] = 26,64$$

$$c [\text{cm}] = 19,78.$$

Aus $F = b \cdot c$ errechnete sich die Querschnittsfläche des Behälters zu

$$F [\text{cm}^2] = 526,94.$$

3.322 Eintauchen eines Prüfkörpers

Ein auf 30 °C temperierter, quaderförmiger Aluminium-Probekörper wurde mit der Schieblehre vermessen und ergab ein Volumen $V_K = 50,308 [\text{cm}^3]$. Aus der von ihm verdrängten Wassermenge $V_W = F \cdot \text{Wasserstandshöhenänderung} (: \text{gemessen})$ ließ sich die Unbekannte F eliminieren.

Beginnend mit einem Wasserstand im Behälter bei $h_1 = 300 \text{ mm}$ wurde der Probekörper an einem dünnen Nylonfaden eingehängt und jeweils $j=12$ mal die Wasserstandshöhenänderungen h_j (mit $i = 1-15$) bestimmt (vgl. Kap. 3.21). Für die $i \cdot j = 15 \cdot 12 = 180$ Meßwerte Δh_{ij} (dargestellt in Schrittweiten von 0,001 cm) wurde

eine Häufigkeitsverteilung aufgestellt (Abb.7), deren Mittelwert $\pm$ Standardabweichung s bei

$$\bar{\Delta h} = 95,36 \pm 3,84$$

bzw. $\bar{\Delta h} = 0,09536$ [cm] liegt. Somit ließ sich berechnen:

$$F [\text{cm}^2] = \frac{V_K [\text{cm}^3]}{\bar{\Delta h} [\text{cm}]} = \frac{50,308}{0,09536} = 527,56$$

Dieser Wert stimmte mit dem in Kap. 3.321 ermittelten sehr gut überein, so daß die Volumenbestimmungen von Extremitäten aus dem Produkt $F \cdot \Delta h$ gemessen erfolgen konnten.

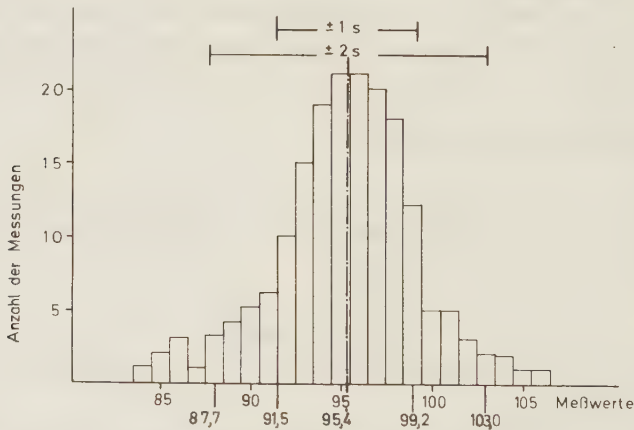


Abb. 7: Eichung des Meßbehälters: Häufigkeitsverteilung der Wasserstandshöhenänderung infolge Eintauchens des Probekörpers. s = Standardabweichung

Die Standardabweichung $s = \pm 3,84$ Meßschritte sagt aus, daß 68,268 % der Volumenbestimmungen höchstens mit einem Fehler von $\pm 3,84 \cdot 0,527 = \pm 2,02$ [cm³] behaftet sind. Für den statistischen 2s-Bereich (95,450 % aller Volumenmeßwerte) lautet der mögliche Fehler $\pm 4,04$ [cm³].

4. Experimenteller Teil

4.1 Meßmethodik

4.11 Prinzip der Volumenbestimmung

Die Größe eines Extremitätenvolumens wird durch die Wasser-
verdrängung angegeben, die diese Extremität hervorruft, wenn sie
bis zu einer bestimmten Tiefe in ein teilweise wassergefülltes
Gefäß eingetaucht wird. Hat man festgelegt, in welcher Höhe die
Abgrenzung des Fußes, Unterschenkel bzw. der Hand oder des Un-
terarmes von der übrigen Extremität erfolgen soll, so ist es
Aufgabe des Ingenieurs, ein Gerät von möglichst hoher Genauig-
keit zu entwickeln (vgl. Kap. 3.2), so daß die Gesamtgenauig-
keit des Meßergebnisses weitgehend nur durch physiologisch un-
vermeidbare Einflüsse bestimmt wird. Der Zeitaufwand vom Ein-
tauchen der Extremität bis zur Meßwertanzeige beträgt weniger
als eine halbe Minute.

Die Wirkungsweise der Meßapparatur und deren Eichung wurden
bereits in Kap. 3.2 und 3.3 behandelt.

4.12 Anbringung von Meßmarken am Bein

Die vorgeschlagene Meßmethode sieht vor, daß die Extremitäten
der untersuchten Personen stets gleich weit in das Wasserbad ein-
getaucht werden, damit sowohl quantitativ als auch prozentual
eine intra- wie interindividuelle Vergleichbarkeit der Meßwerte
sichergestellt ist. Zu diesem Zweck müssen in festgelegter,
gleicher Höhe am Umfang des Beines drei Marken angebracht wer-
den, bis zu denen der Wasserspiegel stehen darf; dadurch wird
ein volumenverfälschendes Verkanten der Extremität vermieden.
Die Höhenmarkierung erfolgte mit einem umgebauten Höhenanreißer
(Anhang p. 80), wobei die Untersuchungsperson rückseitig auf-
recht gegen eine Wand stand. Als Abgrenzung des Fußes gegen den
Unterschenkel wurde als Höhe etwa die Mitte des malleolus medi-
alis (: entspricht etwa dem oberen Sprunggelenk), als obere Ab-
grenzung des Unterschenkels etwa die Mitte des tastbaren caput

fibulae gewählt. Als Markierungen wurden in den Vorversuchen schwarze Tätowierpunkte, in den Hauptversuchen minimale intra-epidermale Tuscheinjektionen gesetzt, die über den Untersuchungszeitraum von einigen Wochen gut sichtbar blieben. - Während der Volumenmessung ließ die Untersuchungsperson die zu messende Extremität frei in den Wasserbehälter hängen, - stand also nur auf einem Bein und stützte sich mit den Armen an den dreiseitigen Geländern der Apparatur ab (s. Abb. 6).

4. 3 Genauigkeit der Messungen

Entsprechend der in Kap. 3.32 beschriebenen Geräteeichung betrug die technisch-bedingte Meßgenauigkeit im statistischen 1s-Bereich ± 2 ml.

Die hohe Noniusschärfe des menschlichen Auges [SCHOBER 66/286] ermöglicht es, den Wassermeniskus mit den Meßmarken auf ca. $\pm 0,1$ mm einzunivellieren. Bei Verwendung eines physikalischen Hilfsgerätes, beispielsweise eines Kathetometers [MÜTZE 52/416], kann die Ablesegenauigkeit noch erhöht werden. Die Summe aus technisch- und physiologisch-bedingten Fehlern dürfte demnach bei ± 4 ml liegen.

4.2 Patientengut und Versuchsdurchführung

4.21 Orthostatische und Kreislaufausgangsbedingungen der untersuchten Personen

Das Volumen einer Extremität kann im Tagesverlauf Schwankungen von ± 5 % des Momentanwertes unterliegen, bspw. in Abhängigkeit

- von
- Kreislaufregulation,
- Atmung,
- Körperstellung (aufrecht, sitzend, liegend),
- Extremitäten-, Muskelaktivität,
- Art und Schwere der Körperarbeit insgesamt,
- Ernährung,
- Temperatureinwirkung,
- Art und Schnitt von Bekleidungsstücken.

Nach einem erklärenden Hinweis auf die völlig ungefährliche und schmerzlose Art der Volumenmessung lagen die teilweise psychisch erhöhte Herzfrequenz und der Blutdruck der Untersuchungspersonen beim ersten Eintreffen im Laboratorium schnell wieder im Normalbereich, ebenso die Atmung. Da in Vorversuchen nachgewiesen worden war, daß es hinsichtlich des Volumens der unteren Extremitäten von Einfluß ist, ob die Personen zu Fuß, per Fahrrad, Trambahn oder PKW ankamen, wurde in den Hauptversuchen (Kap. 4.3) ein gleichartiger Antransport mit PKW vorgesehen.

Somit waren für alle Versuchspersonen gleichbleibende Untersuchungsausgangsbedingungen gewährleistet.

4.22 Zustand der Personen und Versuchsdurchführung

Bei den in Kap. 4.31 und 4.32 geschilderten Messungen handelte es sich durchwegs um gesunde Personen, die keine Medikamente einnahmen, Nichtraucher waren und zum Frühstück nicht mehr als zwei Tassen Bohnenkaffee tranken.

Der den in Kap. 4.33 beschriebenen Messungen zugrundeliegende Versuchsplan sah die Untersuchung von 12 Patienten vor. Die Applikation der Testsubstanzen A und B (Verum und Placebo; vgl. Kap. 2.2) erfolgte doppelblind nach einer Zufallsverteilung. Die Beinvolumenmessungen wurden an 5 männlichen und 7 weiblichen Patienten (Alter: 16-52 Jahre, im Mittel 35 Jahre) mit Sprunggelenkdistorsionen, verbunden mit massiven Schwellungen, vorgenommen. Je nach Tageszeit des Unfalleintritts haben sich die Patienten innerhalb von 24 h in ärztliche Untersuchung begeben. Noch vor der ersten Behandlung wurden die Patienten sofort vom Arzt in das Institut für Arbeitsphysiologie überwiesen, um das Extremitätenausgangsvolumen bestimmen zu lassen (1. Tag). An den darauf folgenden drei Tagen sowie am 8. und 15. Tag erfolgten weitere Messungen. Um intraindividuelle Volumenschwankungen während der Meßperiode zu erfassen, wurde an jedem der o.g. Meßtage zusätzlich das Volumen des gesunden Beines bestimmt; die Volumenwerte des ersten Tages wurden als Bezugsgrößen jeweils gleich 100 % gesetzt. Um die pharmakologisch induzierten bzw. natür-

lichen (bei Placebogabe) Volumenänderungen des "kranken" Beines zu quantifizieren, wurde der jeweilige Volumen-Istwert mit der Volumenänderung des gesunden Beines korrigiert. Bei einer Volumenabnahme des gesunden Beines um beispielsweise 0,5 % und gleichzeitiger Volumenabnahme des "kranken" Beines um 1,5 % betrug die behandlungsbedingte Volumenreduzierung nur 1 %. Bei diesem Verfahren wurde davon ausgegangen, daß sich Volumenschwankungen der unteren Extremitäten am rechten und linken Bein gleichartig auswirken.

Jede Volumenbestimmung wurde an jedem Meßtag zweimal vorgenommen und zwar direkt nach Eintreffen des Patienten im Laboratorium sowie nach 15 Minuten entspannten, horizontalen Liegens. Der zweite Meßwert lag im allgemeinen um etwa 2-3 ‰ unter dem ersten, was im wesentlichen eine Folge von zentral gerichteten Blutverschiebungen sein dürfte. Im Laboratorium trugen die Patienten eine tagesübliche Oberbekleidung und zur Erleichterung der Beinmessungen eine kurze Hose bzw. einen Rock. Die Messungen wurden mit Ausnahme des ersten Tages immer gegen 9 Uhr durchgeführt, um den Einfluß tageszeitlich bedingter Volumenschwankungen auszuschließen (vgl. Kap. 4.3: Abb. 8-10 und Tab. 1).

An jedem Meßtag wurde abschließend der Inhalt einer 25-g-Tube auf die Sprunggelenksschwellung aufgetragen und ein elastischer Verband angelegt. An den übrigen Tagen haben die Patienten die Gelapplikation und das Verbinden nach Anweisung selbst vorgenommen.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.31 Tagesrhythmische Veränderungen des Fußvolumens

Die Abbildungen 8, 9 und Tabelle 1 geben das Ergebnis einer Fußvolumenuntersuchung zu drei Tageszeiten wieder. Die Testgruppe umfaßte je 8 Schüler beiderlei Geschlechts im Alter von 18-20 Jahren. Die eingetragenen Kurvenpunkte stellen das Mittel aus jeweils 40 Meßwerten dar (8 Personen x 5 aufeinanderfolgende Meßtage). Im Verlauf der ersten Minute nach einer 7-Stunden-

Nachtruhe wurde gegen 6.30 Uhr von jeder Person das Fußvolumen (links) gemessen und dieser Wert als Bezugsgröße für die folgenden Messungen an demselben Tag gleich 100 % gesetzt. Abbildung 8 und Tabelle 1 weisen aus, daß im prozentualen Mittel offensichtlich bei jungen Frauen das Fußvolumen untertags ca. 1 % höher liegt und eine größere Streuung aufweist als bei Männern. Tagesrhythmisch zeigt das Fußvolumen morgens im allgemeinen den niedrigsten und bei überwiegend sitzender Tätigkeit mittags den höchsten Wert, worauf tätigkeitsbedingt in der zweiten Tageshälfte ein unterschiedlich starker Volumenrückgang zu verzeichnen ist.

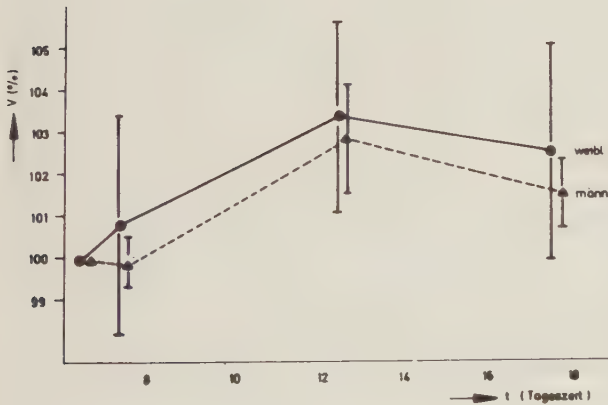


Abb. 8:

Mittlere Volumenveränderung [%] mit Standardabweichung des Fußvolumens (bis Mitte des malleolus medialis) von je 8 gesunden Personen beiderlei Geschlechts (18-20 Jahre). Volumenwert um 6.30 Uhr direkt nach 7-Stunden-Nachtruhe gleich 100% gesetzt.

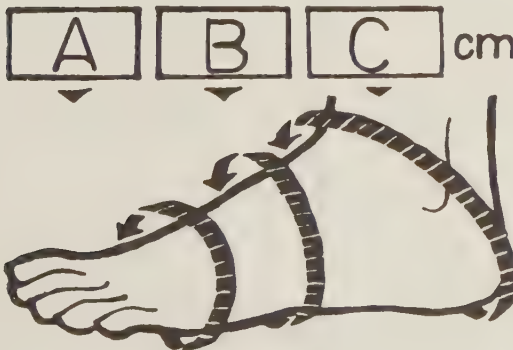


Abb. 9:

Kennzeichnung der Stellen für Fußumfangsmessungen mit Maßband (vgl. Tab. 1).

Versuchsperson/ Geschlecht	Schuhgröße/ Fußlänge (cm)	Fußmaße (cm)			Mittelwerte des Fußvolumens (ml)				
		A	B	C	dir. nach Schlaf 6,30 Uhr	nach Schulweg 7,30 Uhr	nach Unterricht 12,30 Uhr	17,30 Uhr	
männlich									
1	40,0 / 25,0	23,0	25,8	35,0	894	902	930	913	
2	40,5 / 25,3	-	-	-	760	755	766	760	
3	41,0 / 25,5	24,0	26,2	35,3	840	843	862	857	
4	43,0 / 27,0	24,8	25,9	36,2	876	872	911	898	
5	45,0 / -	27,0	28,0	38,0	1168	1195	1220	1232	
6	45,0 / 28,3	26,1	27,8	36,7	1176	1176	1199	1193	
7	41,0 / 25,5	24,5	27,3	35,9	990	1000	1009	1025	
8	42,0 / 25,8	25,2	27,4	35,8	972	977	1028	997	
					jeweils = 100 % gesetzt				
weiblich									
1	35,5 / 22,1	21,8	23,8	31,8	687	669	691	685	
2	35,5 / 22,2	-	-	-	628	628	645	634	
3	36,0 / 22,5	21,1	23,4	30,0	592	621	630	630	
4	38,0 / 23,7	21,6	22,9	30,8	618	629	630	629	
5	38,5 / 24,2	21,4	22,3	28,9	684	690	721	702	
6	38,5 / 24,4	23,4	25,0	34,8	891	882	893	904	
7	40,0 / 24,8	23,8	25,9	36,2	845	865	867	879	
8	40,0 / 24,6	23,8	26,8	35,0	870	877	904	910	
					jeweils = 100 % gesetzt				

Tab. 1 : Mittelwerte des Fußvolumens zu verschiedenen Tageszeiten in Abhängigkeit von den Fußmaßen.

4.32 Einfluß halbstündigen Stehens auf Fuß- und Unterschenkelvolumen

Steharbeit ist auch heute noch in Industrie, Handel und im Haushalt eine weit verbreitete Arbeitshaltung, die nach einiger Zeit oftmals mit der subjektiven Äußerung "geschwollene Füße und Beine" einhergeht. Die Untersuchung dieses Sachverhalts erfolgte zwei Mal (im Abstand von einer Woche) vormittags zwischen 8.00 und 10.00 Uhr an acht gesunden Männern (30-40 Jahre alt, Nichtraucher), die ihre sitzende Bürotätigkeit für 40 Minuten unterbrachen und bei Raumklima beide Beine gleich belastend barfuß auf einer Styropormatte (gute thermische Bodenisolierung) frei standen. Zum Untersuchungszeitpunkt 0., 10., 20., 30., 40. Minute wurden in jeweils demselben Meßgang zuerst das Fuß- und sofort weiter das Unterschenkelvolumen (links) bis zur Mitte des malleolus medialis bzw. caput fibulae gemessen. Die acht Mittelwertskurven der prozentualen Volumenveränderungen der Probanden sowie die entsprechenden Mittelwertskurven des Gesamtkollektivs sind in den Abbildungen 10 und 11 dargestellt. Tabelle 2 gibt Auskunft über die Absolutwerte der Unterschenkel-Volumenveränderungen. Fuß- und Unterschenkelvolumenveränderungen verhielten sich intraindividuell gleichartig und zeigten diese Tendenz auch im Wiederholungsversuch eine Woche später. Nach 30-40 min betrug der mittlere Volumenzuwachs etwa 1,5%, doch war entsprechend dem Kurvenverlauf der Prozeß der orthostatisch-bedingten Volumenzunahme noch nicht abgeschlossen. Nach ATZLER und HERBST [4] nimmt das Beinvolumen während Stehens etwa zwei Stunden zu, und erst dann setzt eine volumenvermindernde stärkere Kreislaufgegenregulation ein.

<u>Lutz</u>				
24.07.	8899,50 ME 100,00%	8983,25 100,90	9076,25 102,00	9023,75 101,40
31.07.	8917,50 ME 100,00%	9030,00 101,30	9101,25 102,10	9094,25 102,00
<u>Zöllner</u>				
03.07.	5271,00 ME 100,00%	5325,50 101,00	5334,00 101,20	5385,75 102,20
10.07.	5342,25 ME 100,00%	5414,25 101,00	5458,25 101,20	5436,50 102,20
<u>Hager</u>				
03.07.	7274,75 ME 100,00%	7262,50 99,80	7225,75 99,30	7286,00 100,20
10.07.	7288,50 ME 100,00%	7217,50 99,00	7311,75 100,30	7295,75 100,10
<u>Roland</u>				
10.07.	7266,75 ME 100,00%	7270,50 100,10	7279,75 100,20	7309,00 100,60
17.07.	7400,25 ME 100,00%	7421,50 100,30	7476,75 101,00	7442,50 100,60
<u>Henneck</u>				
24.07.	6214,00 ME 100,00%	6350,25 102,20	6403,25 103,00	6446,00 103,70
31.07.	6543,00 ME 100,00%	6614,50 101,10	6629,25 101,30	6606,50 101,00
<u>Erhard</u>				
21.11.	5325,5 ME 100,0%	5401,5 101,41	5455 102,43	5414 101,66
28.11.	5286,00 ME 100,00%	5341,50 101,05	5405,50 102,26	5434,50 102,81
<u>Flierl</u>				
21.11.	6933,00 ME 100,00%	7003,5 101,02	6955,50 100,32	7050,00 101,40
28.11.	7065,50 ME 100,00%	7110,50 100,60	7146,50 101,10	7149,00 101,14
<u>Allmaier</u>				
21.11.	8323,00 ME 100,00%	8345,00 100,26	8389,00 100,79	8354,50 100,74

Tab. 2 : Feinvolumina in Meßeinheiten (1 ME = 0,527 ml) bei Ruhe (jeweils 1. Wert) und nach 10, 20 bzw. 30 min Stehen.

lfd. Nr. Patient Geschlecht Alter/Größe/Masse Medikament Zeile	Bein Vol.wert RR	M e s s t a g (Volumina in ml)						
		HF	1.	2.	3.	4.	8.	15.
		1	2	3	4	5	6	7
1) L. Sch. männl. 37/178/102 Verum C.B. weibl. 38/178/75 Verum	links							
	verletzt	1.	4.538	4.416	4.346	4.353	4.127	4.181
	verletzt	2.	4.512	4.385	4.360	4.341	4.124	4.177
	gesund	1.	4.268	4.233	4.200	4.305	4.220	4.261
	gesund	2.	4.257	4.210	4.167	4.305	4.198	4.210
	RR		140/100	150/100	150/100	150/100	140/100	140/100
	HF		90	92	96	92	86	92
	rechts							
	verletzt	1.	3.850	3.843	3.819	3.797	3.707	3.667
	verletzt	2.	3.843	3.835	3.788	3.781	3.693	3.656
3) H.G. weibl. 40/172/70 Verum	links							
	verletzt	1.	3.518	3.523	3.492	3.363	3.303	3.302
	verletzt	2.	3.529	3.500	3.473	3.350	3.283	3.291
	gesund	1.	3.386	3.320	3.332	3.325	3.288	3.286
	gesund	2.	3.338	3.317	3.312	3.285	3.277	3.305
	RR		140/90	120/75	125/80	125/85	120/80	120/80
	HF		74	64	68	76	72	72
	links							
	verletzt	1.	4.026	3.744	3.754	3.740	3.705	3.691
	verletzt	2.	3.782	3.691	3.712	3.687	3.676	3.675
4) L.P. weibl. 29/156/76 Verum	gesund	1.	3.673	3.653	3.648	3.631	3.674	3.677
	gesund	2.	3.657	3.656	3.633	3.634	3.656	3.668
	RR		125/80	120/75	120/75	115/75	110/70	110/70
	HF		68	72	72	72	76	72
	links							
	verletzt	1.	3.328	3.239	3.230	3.209	3.208	3.191
	verletzt	2.	3.303	3.209	3.193	3.188	3.196	3.166
	gesund	1.	3.265	3.222	3.248	3.249	3.181	3.206
	gesund	2.	3.253	3.175	3.191	3.213	3.192	3.150
	RR		115/90	110/80	120/85	115/80	130/85	125/90
5) U.Sch. weibl. 31/165/60 Verum	HF		56	60	64	64	68	60
	links							
	verletzt	1.	2.625	2.541	2.488	2.449	2.401	2.421
	verletzt	2.	2.580	2.538	2.474	2.461	2.407	2.415
	gesund	1.	2.561	2.555	2.474	2.484	2.514	2.590
	gesund	2.	2.569	2.558	2.482	2.488	2.543	2.560
	RR		130/90	125/85	125/85	120/80	130/70	115/80
	HF		72	68	72	72	68	64
	rechts							
	verletzt	1.	4.294	4.395	4.436	4.407	4.397	4.394
6) S.W. weibl. 36/165/45 Verum	verletzt	2.	4.299	4.423	4.429	4.376	4.368	4.375
	gesund	1.	4.438	4.471	4.475	4.456	4.448	4.502
	gesund	2.	4.468	4.459	4.423	4.411	4.407	4.451
	RR		120/80	115/80	125/70	125/70	130/80	120/80
	HF		64	60	64	64	64	66
	rechts							
	verletzt	1.	4.294	4.395	4.436	4.407	4.397	4.394
	verletzt	2.	4.299	4.423	4.429	4.376	4.368	4.375
	gesund	1.	4.438	4.471	4.475	4.456	4.448	4.502
	gesund	2.	4.468	4.459	4.423	4.411	4.407	4.451
7) B.R. männl. 18/191/76 Placebo	RR		120/80	115/80	125/70	125/70	130/80	120/80
	HF		64	60	64	64	64	66

8) A.Sch.	links verletzt	1.	3.569	3.530	3.555	3.551	3.610	3.525
		2.	3.574	3.521	3.529	3.530	3.600	3.494
männlich 16/178/68	gesund	1.	3.355	3.293	3.350	3.362	3.384	3.325
		2.	3.291	3.247	3.271	3.326	3.331	3.303
Placebo	RR HF		140/90 52	140/95 56	120/80 64	130/85 60	120/80 60	115/70 64
9) R.Sch.	links verletzt	1.	3.414	3.428	3.408	3.433	3.399	3.414
		2.	3.344	3.384	3.352	3.386	3.399	3.395
männlich 43/173/68	gesund	1.	3.686	3.668	3.658	3.712	3.657	3.650
		2.	3.687	3.692	3.650	3.678	3.657	3.627
Placebo	RR HF		150/95 84	145/90 80	140/90 80	145/100 78	130/80 76	35/80 76
10) F.W.	links verletzt	1.	4.181	4.059	4.071	4.069	4.028	4.146
		2.	4.182	4.060	4.069	4.046	3.992	4.163
männlich 50/186/100	gesund	1.	4.215	4.085	4.070	4.104	4.093	4.193
		2.	4.190	4.100	4.089	4.095	4.068	4.140
Placebo	RR HF		140/90 84	135/95 72	150/110 72	120/85 76	160/110 —	130/85 72
11) E.St.	rechts verletzt	1.	3.047	2.970	3.044	2.993	2.979	2.990
		2.	3.015	2.912	3.031	3.006	2.960	2.970
weiblich 26/170/63	gesund	1.	3.476	3.474	3.496	3.453	3.435	3.443
		2.	3.447	3.469	3.491	3.465	3.413	3.431
Placebo	RR HF		115/90 64	120/90 60	120/90 68	115/85 60	120/90 64	120/90 64
12) G.T.	rechts verletzt	1.	3.481	3.506	3.616	3.581	3.413	3.438
		2.	3.471	3.493	3.612	3.578	3.402	3.408
weiblich 52/176/68	gesund	1.	3.396	3.345	3.334	3.324	3.269	3.267
		2.	3.412	3.325	3.346	3.306	3.253	3.254
Placebo	RR HF		130/80 76	125/75 88	115/85 80	125/80 84	130/95 76	120/80 82

Tab.3: Meßergebnisse aller Patienten. Die eingetragenen Volumenwerte des verletzten Unterschenkels sind bereits gegen die Volumenänderungen des gesunden Unterschenkels korrigiert. Der 1. Volumenwert wurde jeweils nach dem Eintreffen der Patienten im Institut, der 2. Volumenwert nach 15 min Liegen ermittelt.
Angaben: Alter (Jahre); Größe (cm); Masse (kg); RR (mm Hg); HF (1/min).

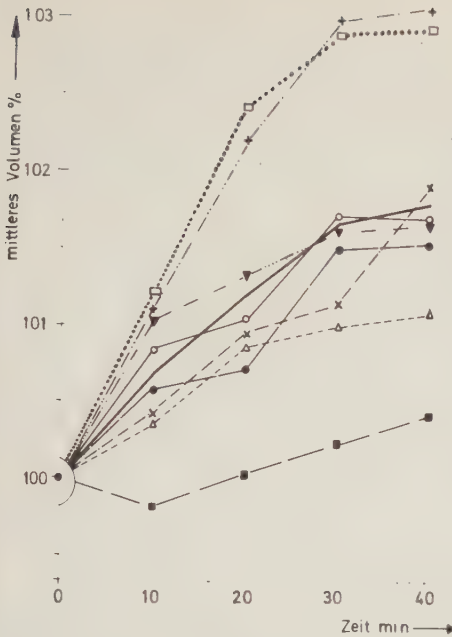


Abb. 10: Prozentuale Volumenzunahmen des Fußes (links) bei acht Männern während 40 min Stehens, jeweils bezogen auf den Ausgangswert

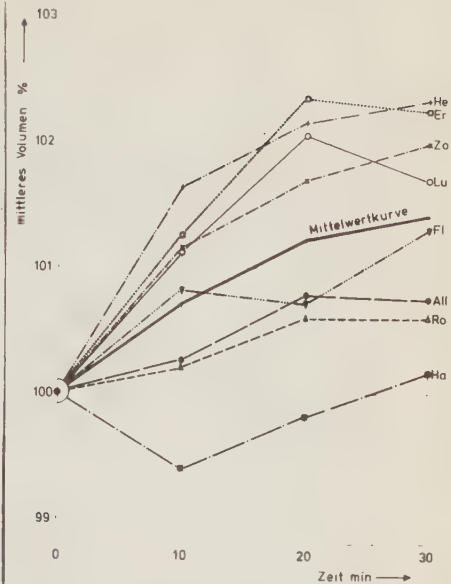


Abb. 11: Prozentuale Volumenzunahmen des Unterschenkels (links) bei acht Männern während 30 min Stehens, jeweils bezogen auf den Ausgangswert

4.33 Nachweis des antiexsudativen Effekts von 1-Phenylephrin-HCl enthaltendem Gel bei Sprunggelenksdistorsionen

Untersucht wurde das Beinvolumen von 12 Patienten (vgl. Kap. 4.22) mit Sprunggelenksdistorsionen¹⁾, wobei je sechs mit Wirkstoff- bzw. Placebo-Gel behandelt wurden. Unter der Annahme, daß die natürliche Volumenschwankung in beiden Beinen gleich groß ist, wurde das Volumen des 'kranken' Beines um die Änderung des gesunden Beines korrigiert. Bei den mit Verum behandelten Patienten beruhten die solchermaßen erhaltenen Volumenänderungen des 'kranken' Beines dann ausschließlich auf der Wirkung des im Gel enthaltenen Pharmakons 1-Phenylephrin-HCl. Wegen der geringen

¹⁾ Unfallhergang: 6 x Umknicken beim Auftreten auf ein Hindernis oder infolge zu hoher Absätze;
3 x Stolpern über eine Stufe;
3 x Verrenkung bei Ballsport.

Patientenzahl wurden alle Meßergebnisse zusammengefaßt und in den Abbildungen 12, 13 die Mittelwertskurven der prozentualen sowie absoluten Volumenänderungen der Unterschenkel für Placebo (o) und Verum (c) dargestellt. Aus den Volumendifferenzen entsprechender Placebo- und Verumwerte der Mittelwertskurven errechnete sich die Kurve der effektiven Pharmakonwirkung (▲). In Tabelle 3 sind alle Meßergebnisse der Patienten zusammengestellt.

Im Mittel nahm das Beinvolumen bei den mit Placebo behandelten Patienten während der ersten beiden Tage noch um fast 2% zu und hatte nach 14 Tagen den Ausgangswert zu Versuchsbeginn noch nicht wieder erreicht. Bei den mit dem Wirkstoffgel behandelten Patienten blieb das Ausgangsvolumen in den ersten zwei Tagen nahezu unverändert; ab dem dritten Tag kam es zu einer schnellen Besserung des Schwellungszustandes. Bereits nach einer Behandlungsdauer von sieben Tagen hatte das Beinvolumen um ca. 3,5% abgenommen. Die Patienten wiesen äußerlich kaum noch Schwellungszeichen auf, und die schmerzbedingte Bewegungseinschränkung war weitgehend aufgehoben. Bis zum 15. Behandlungstag nahm das Beinvolumen dann nur noch um weitere 0,5% ab, wonach diese Patienten wieder beschwerdefrei, voll beweglich und arbeitsfähig waren.

Überempfindlichkeits- oder Unverträglichkeitsreaktionen wurden bei keinem der behandelten Patienten beobachtet.

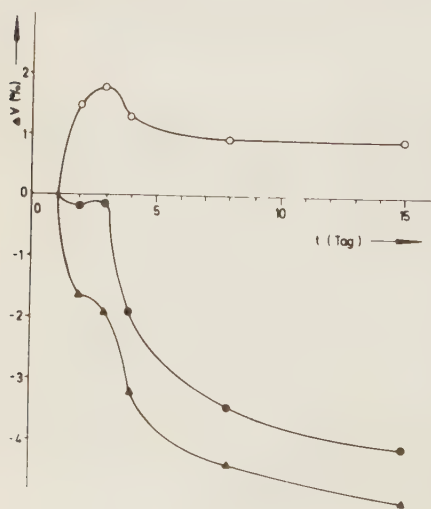


Abb. 12:

Prozentuale Volumenänderungen des Unterschenkels bei täglicher Applikation auf die Schwellung von 25 g

- o Placebo-Gel (mit 20% Isopropanol),
- Verum -Gel (mit 20% Isopropanol und Wirkstoff 0,5 g/l 1-Phenyl-ephriin-HCl),
- ▲ Aus der Volumendifferenz von Placebo- und Verumkurve berechnete Gesamtwirkung des Pharmakons.

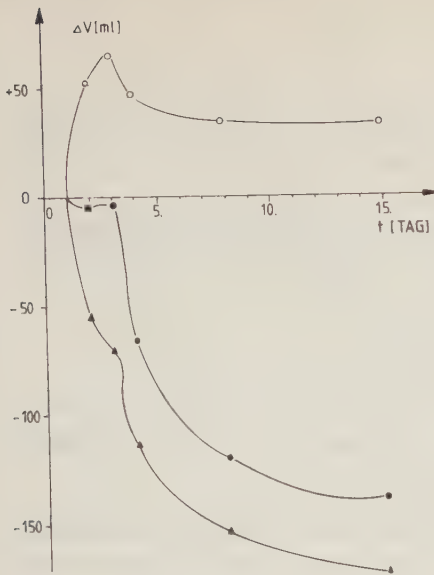


Abb. 13:

Absolutwerte der Volumenänderungen des Unterschenkels bei täglicher Applikation auf die Schwellung von 25 g

○ Placebo-Gel (mit 20% Isopropanol);

● Verum-Gel (mit 20% Isopropanol und Wirkstoff 0,5 g% 1-Phenylephrin-HCl),

▲ Aus der Volumendifferenz von Placebo- und Verumkurve berechnete Gesamtwirkung des Pharmakons.

Statistische Analyse

Geprüft wurde das Verhältnis der Varianzen der auf das Ausgangsvolumen bezogenen prozentualen Volumenänderungen bei Behandlung mit Wirkstoff- gegenüber Placebo-Gel. Es ergab sich, daß die beiden Grundgesamtheiten (Wirkstoff- und Placebowerte) für jeden Meßtag mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % dieselbe Streuung besaßen. Die Anwendung des Tests "Hypothese der Gleichheit der Mittelwerte zweier Grundgesamtheiten" war somit gesichert. Es wurde für vorstehend genannten Test die t-Verteilung für unabhängige Stichproben zugrunde gelegt [HEINHOLD et al. 34].

Zur Berechnung wurden folgende Beziehungen verwendet:

- $\bar{x}_1; \bar{x}_2$: Mittelwerte der prozentualen Volumenänderungen bezogen auf das Ausgangsvolumen der Wirkstoff- und Placebowerte
- $s_1^2; s_2^2$: zugehörige Streuungen
- $\frac{s_1^2}{s_2^2}$: Verhältnis der Varianzen (es ist darauf zu achten, daß die größere Varianz im Zähler steht)
- $F_\alpha; f_1; f_2$: Tafelwert bei der Irrtumswahrscheinlichkeit α und den Freiheitsgraden $f_1 = n_1 - 1$ und $f_2 = n_2 - 1$

$n_1; n_2$: Anzahl der Meßwerte der mit Wirkstoff- bzw. Placebo-
gel behandelten Patienten

für $\frac{s_1^2}{s_2^2} < F_{\alpha; f_1; f_2}$ ist die Hypothese der Gleichheit der Streu-
ungen mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α
anzunehmen

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}} \quad : \text{berechneter t-Wert}$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad : \text{gewogenes Mittel der Streuungen}$$

s_1^2 und s_2^2

$t_{\alpha, f, \text{einseitig}}$: Tafelwert für den einseitigen t-Test bei der
Irrtumswahrscheinlichkeit α und dem Freiheits-
grad $f = n_1 + n_2 - 2$

für $|t| \geq t_{\alpha, f, \text{eins.}}$ ist die Hypothese der Gleichheit der Mittel-
werte zurückzuweisen

Das Ergebnis der statistischen Analyse läßt sich folgender-
maßen zusammenfassen:

Die Hypothese der Gleichheit der Mittelwerte der beiden Grundge-
samtheiten war abzulehnen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von - 2,5 % während der ersten zwei Meßtage (2.u.3. Behandlungstag)
- 0,1 % während der restlichen Meßtage (4.bis 15. Behandlungstag).
Dies bedeutet, daß sich die Beinvolumina der mit Wirkstoff- bzw.
Placebogel behandelten Patienten zu jedem Zeitpunkt der Behand-
lungsperiode statistisch hochsignifikant unterschieden. Darin
kommt die Wirksamkeit des Gels mit der Wirkstoffkomponente 1-Phe-
nylephrin HCl zum Ausdruck.

ZUSAMMENFASSUNG

Entsprechend einem wissenschaftlichen wie alltagsbezogenen Erfordernis wurde die Zielsetzung nach 'Konstruktion und humanphysiologischer Erprobung einer Meßapparatur zur Quantifizierung von Extremitätenvolumina' erfolgreich bearbeitet.

Im Kapitel 3 (Konstruktiver Teil) der vorliegenden Arbeit wurden die Konstruktion, Wirkungsweise und Eichung einer entsprechenden Apparatur dargelegt; die technischen Zeichnungen sind im Anhang beigegeben.

Im Kapitel 4 (Experimenteller Teil) wurde die Erprobung der Apparatur in drei Meßserien mitgeteilt, wobei dadurch gleichzeitig wissenschaftlich wie alltagsbezogen neue Erkenntnisse ermittelt wurden. Demnach ist das Fußvolumen (- und vermutlich auch das weitere Beinvolumen -) keine gleichbleibende Größe, sondern unterliegt einer Tagesrhythmik mit einem Mittagsmaximum und im allgemeinen einem Morgenminimum. Durch exogene Einflüsse (Körperstellung, Arbeitsschwere etc.) kann diese Rhythmik jedoch modifiziert werden. Beispielsweise während orthostatischer Belastung (Steharbeit) können Fuß- und Beinvolumina um mehrere Prozent zunehmen, was nun quantitativ nachgewiesen wurde. Auch für Fragen des Zuschnitts von natürlichen wie synthetischen Schuhschaftmaterialien ist die Kenntnis von Fußvolumenänderungen bedeutsam.

In der dritten Meßserie wurde die neue Apparatur zur Klärung einer humanpharmakologischen Fragestellung hinsichtlich des anti-exsudativen Effekts der Wirksubstanz 1-Phenylephrin HCl eingesetzt. Dabei zeigte sich, daß aufgrund der hohen Meßgenauigkeit der Apparatur eine quantitative Aussage zur Wirksamkeit des vorstehenden Pharmakons möglich war. Diese Ergebnisse ließen sich statistisch hochsignifikant absichern.

6. A N H A N G

Stückliste 1 zur Volumenmeßapparatur: Hebebühne

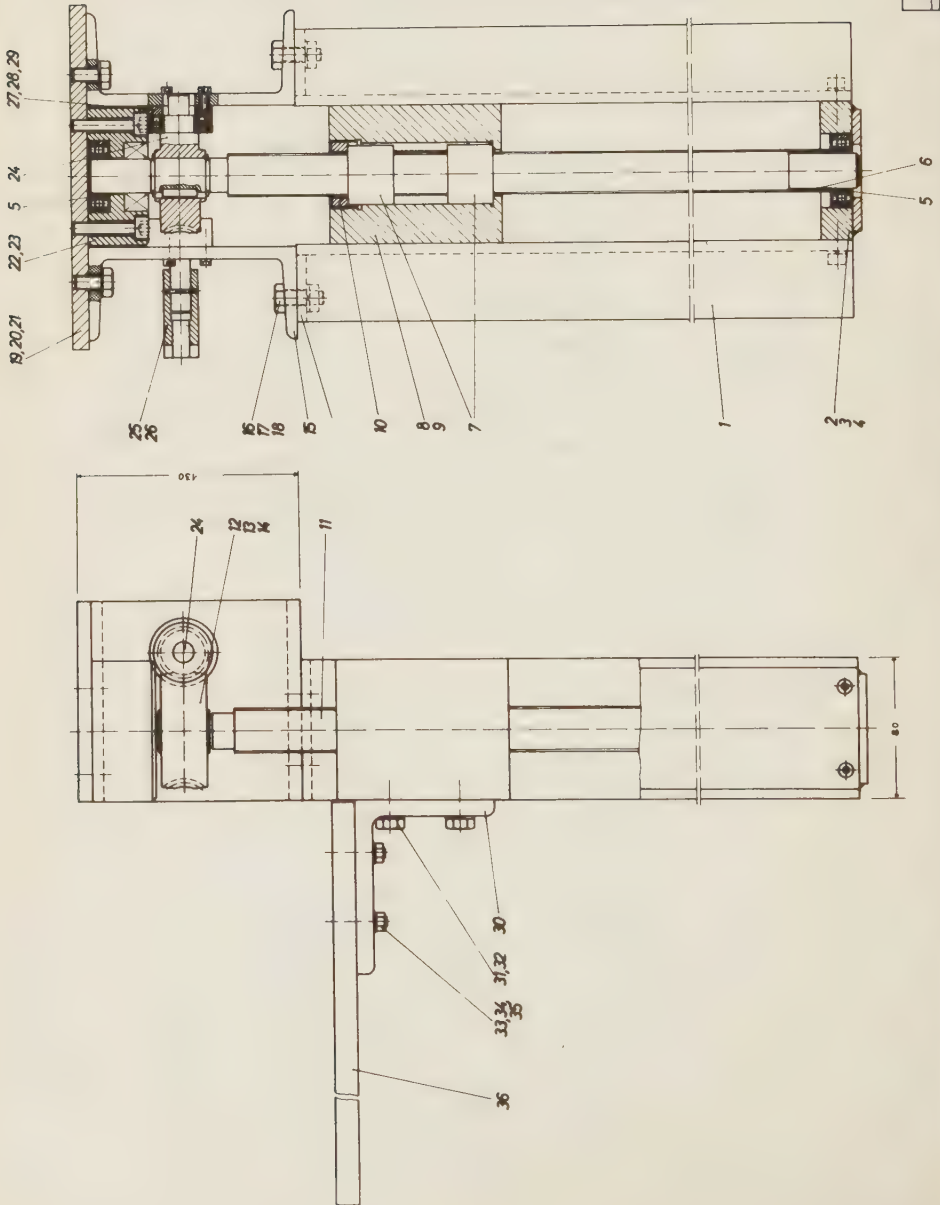
Teil Nr.	Zeichnung Nr.	Benennung		DIN	Stück- zahl
1	1	Führungsstütze			2
1a	2	Befestigungsplatte			2
2	3	Lagerplatte			1
3		Zylinderschraube	M6 x 15	912	4
4		Federring	A6	127	4
5		Rillenkugellager	6004-2Z	625	2
6		Distanzrohr	25x2x24		1
7	5	Mutter	KM 7		2
8		Mutternaufnahme			1
9		Paßfeder		6885	1
10		Mutter			1
11	4	Raco-Kugelspindel	04-25-05		1
12	6	Schneckenrad			1
13		Paßfeder	A6x4x20	6885	1
14		Sicherungsring	20 x 1	471	2
15	9	Lagerbock			2
16		Sechskantschraube	M8 x 25	931	4
17		Federring	A8	127	4
18		Sechskantmutter	M8	934	4
19	13	Deckplatte			1
20		Sechskantschraube	M8 x 15	931	6
21		Federring	A8	127	6
22	14	Lagerplatte			1
23		Zylinderschraube	M8 x 35	912	4
24	7	Schnecke			1
25	8	Buchse			1
26		Zylinderstift	4 x 20	7	1
27	12	Lagerbuchse			2
28		Rillenkugellager	6003-2Z	625	2
29		Zylinderschraube	M4 x 12	912	6
30	10	Winkel			1
31		Sechskantschraube	M8 x 30	931	4
32		Federring	A8	127	4
33		Zylinderschraube	M6 x 25	912	6
34		Federring	A6	127	6
35		Sechskantmutter	M6	934	6
36	11	Platte			1

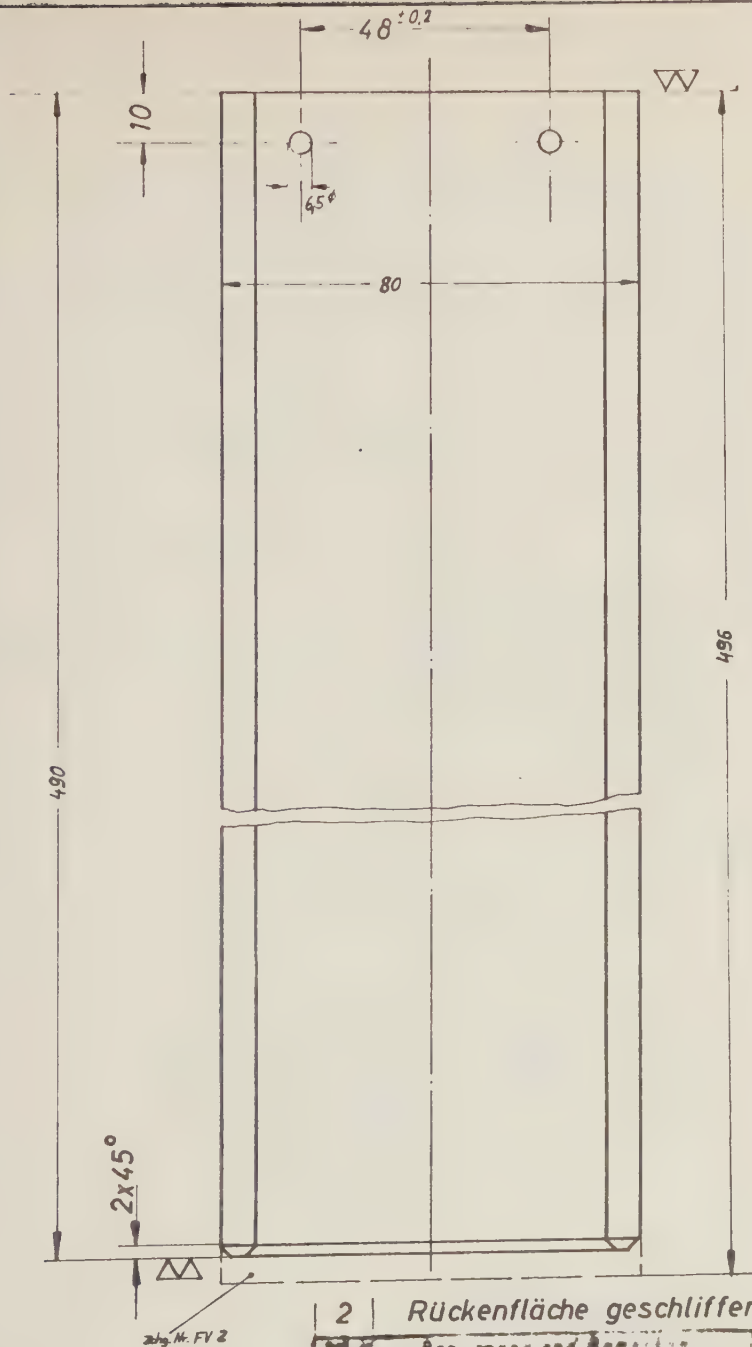
Stückliste 2 zur Volumenmeßapparatur: Meßvorrichtung

Teil Nr.	Zeichnung Nr.	Benennung	DIN	Stück- zahl
1	15	Grundplatte komplett		1
2	16	Gewindebuchse		3
3		Senkschraube M3 x 12	63	9
4	17	Feststellmutter		3
5	18	Gewindebolzen		3
6	19	Scheibe		3
7		Zylinderstift 3 x 30	7	3
8	20	Ständer komplett		1
9		Zylinderschraube M8 x 25	912	4
10		Federring A8	127	4
11	21	Platte		2
12		Zylinderstift 4 x 12	7	8
13		Sechskantschraube M5 x 18	931	8
14		Federring A5	127	8
15	22	Lagerplatte, untere		1
16	23	Lagerplatte, obere		1
17	24	Führungswelle		2
18		Federring A8	127	4
19		Sechskantmutter M8	934	4
20	29	Raco-Kugelspindel		1
21		Rillenkugellager 6008-2Z	625	2
22	25	Deckel		1
23		Senkschraube M3 x 12	63	4
24	26	Meßschlitten		1
25		Zylinderschraube M5 x 20	912	2
26		Kugelbuchse KB 12N		2
27		Sicherungsring 22 x 12	471	4
28		Doppelmutter		1
29		Feder		4
30	27	Platte		2
31		Senkschraube M3 x 10	63	8
32	28	Meßstift komplett		1
33		Zylinderstift 4 x 30	7	2
34		Senkschraube M3 x 30	63	2
35		Platte		1
36		Sechskantschraube M5 x 18	931	4
37		Federring A5	127	4
38		Pythren-Schrittmotor ZSS 81-200-5		1
39		Zylinderschraube M6 x 15	912	4

Stückliste 3 zur Volumenmeßapparatur: Meßvorrichtung
(vgl. Übersichtszeichnung FV 30)

Teil Nr.	Zeichnung Nr.	Benennung	Stückzahl
1	32	Schiene	1
2	32	Schiene	1
3	31	Distanzstück	1
4		Schraube	M6 x 35 2
5		Zwischenring	∅ 13 1
6		Mutter	M12 x 1 2
7	33	Klemmutter	1
8		Endabschalter	1
9	31	Distanzstück	1
10		Schraube	M6 x 25 2





2 Rückenfläche geschliffen

Bezeichnung und Bemerkungen

Führungsstütze

Name:

Klasse:

Werkstoff:

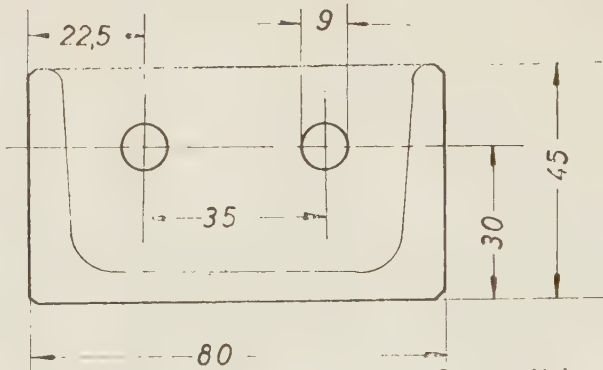
Material:

Tag:

Zug Nr. 1/1

Rev.

LI 80 DIN 126

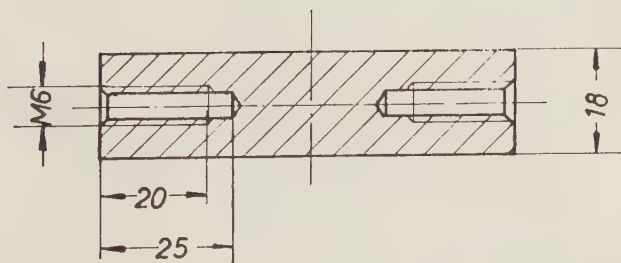
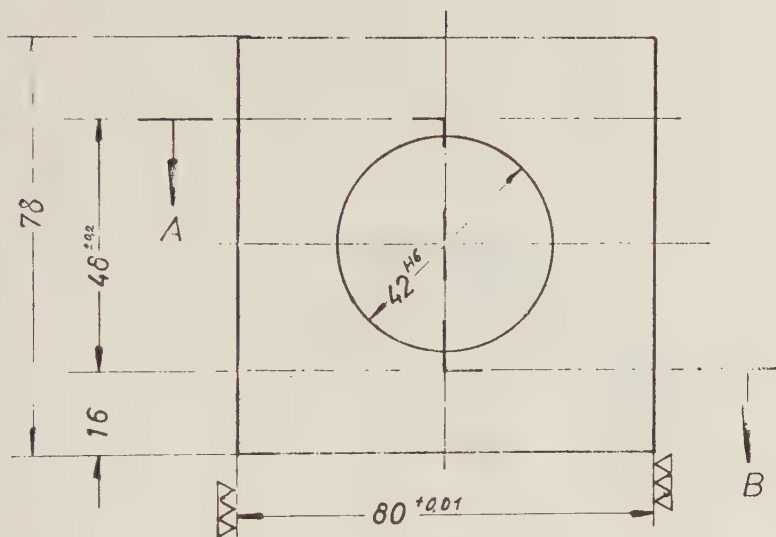


6mm dick



alle Kanten brechen $3 \times 45^\circ$

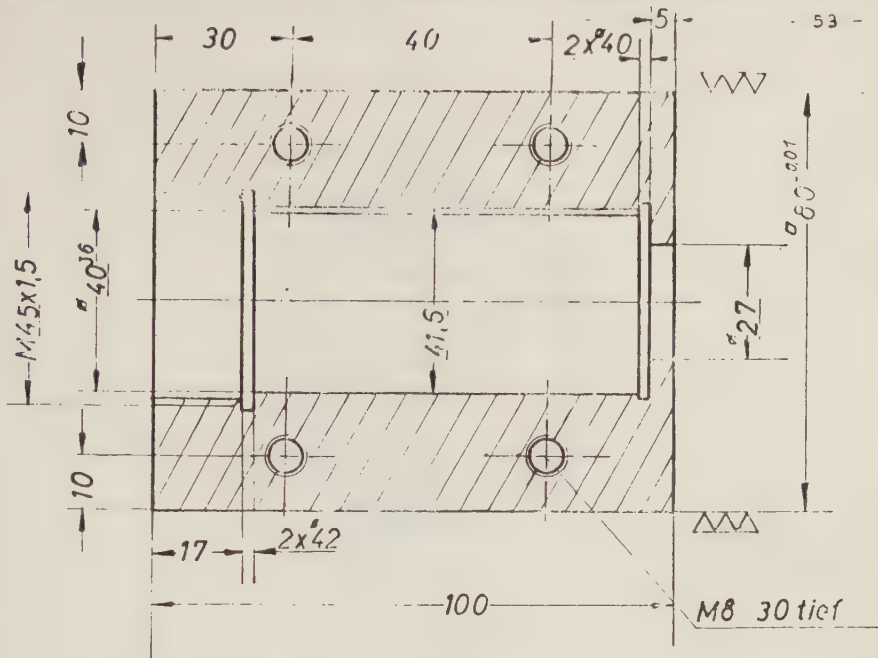
				Feinmaßtoleranz mittel DIN 7168				RACO-ELEKTRO-MASCHINEN G.m.b.H. 583 SCHWELM	
				Tag	Name	Benennung			Maßstab
				Beur.		Befestigungsplatte			1:1
				Gep.					
				Notiz					
				Werkstoff		Zeichnung-Nr.			Gewicht
				St 37		FV 2			
Ausgabe				Änderung	Tag				kg



St 60

Stück	Benennung und Bemerkung	Teil	Werkstoff
	Lagerplatte		Maßstab: 1:1
			Tag:
	Name:	Klasse:	Zchg. Nr. Fl: 3
			Gen.:

42 H6 +0.016
0



KM7

Rohm. $\varnothing 85 \times 105$

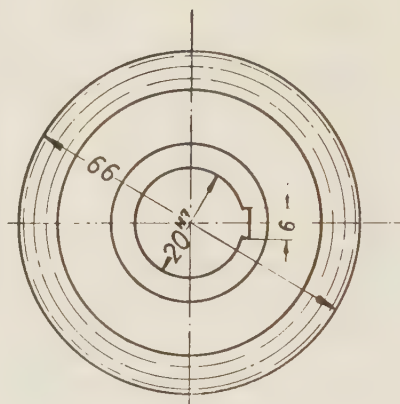


St60

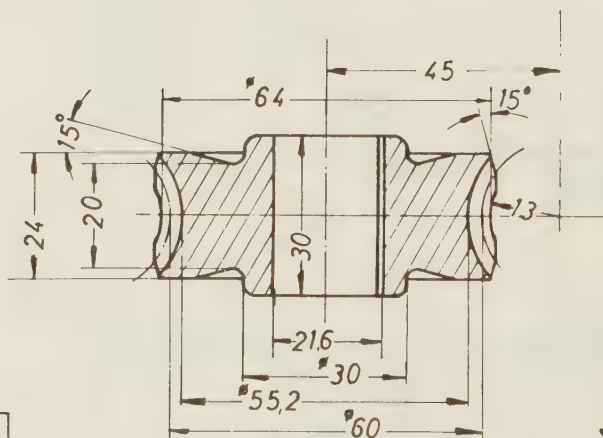
alle Kanten gebrochen

2x45

Stück	Benennung und Bemerkung	Teil	Werkstoff
	Mutteraufnahme		Maßstab: 1:1
Name:	Klasse:		Zug. Nr. 5 Fl
			Des.:

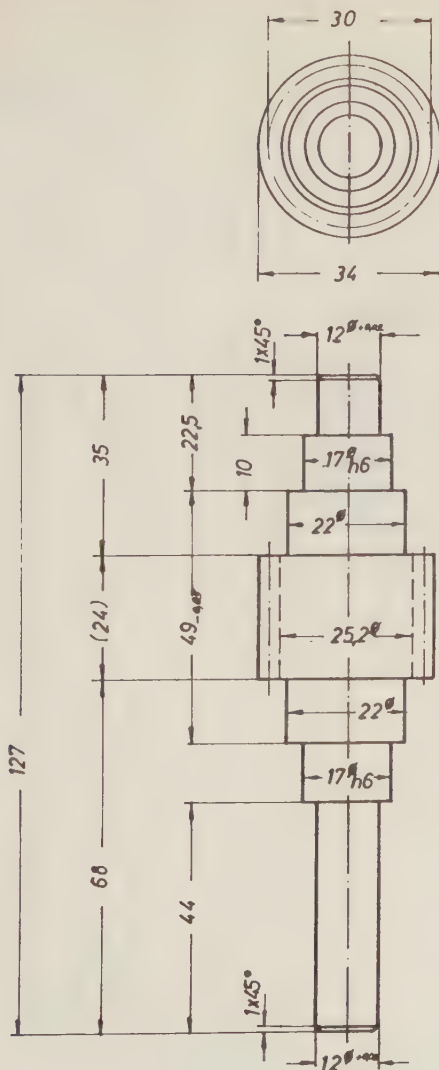


$m = 2$
 $t_d = 6,28$
 $z = 30$



20 H7 $+0,021$
 0

				Freiemaßtoleranz mittel DIN 7168		RACO-ELEKTRO-MASCHINEN G.m.b.H. 583 SCHWELM i. WESTF.	
				Tag	Name	Benennung	Maßstab
				Bearb.	f.	Schneckenrad	1:1
				Gepf.			
				Norm			
				Werkstoff		Zeichnung-Nr.	Gewicht
				Bronze		FV 6	kg
Ans.	Änderung	Tag	Name				
gabe							



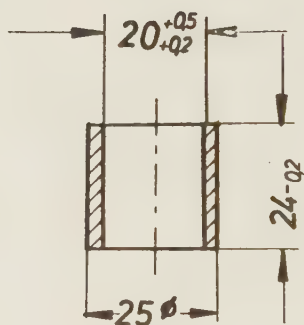
$m = 2$
 $z = 3$
 $H = 16.84$
 $t_o = 6.28$
 $\phi_b = 40^\circ$
 $\tan \frac{\gamma_m}{m} = 0.2$
 $\gamma_m = 11^\circ 20'$



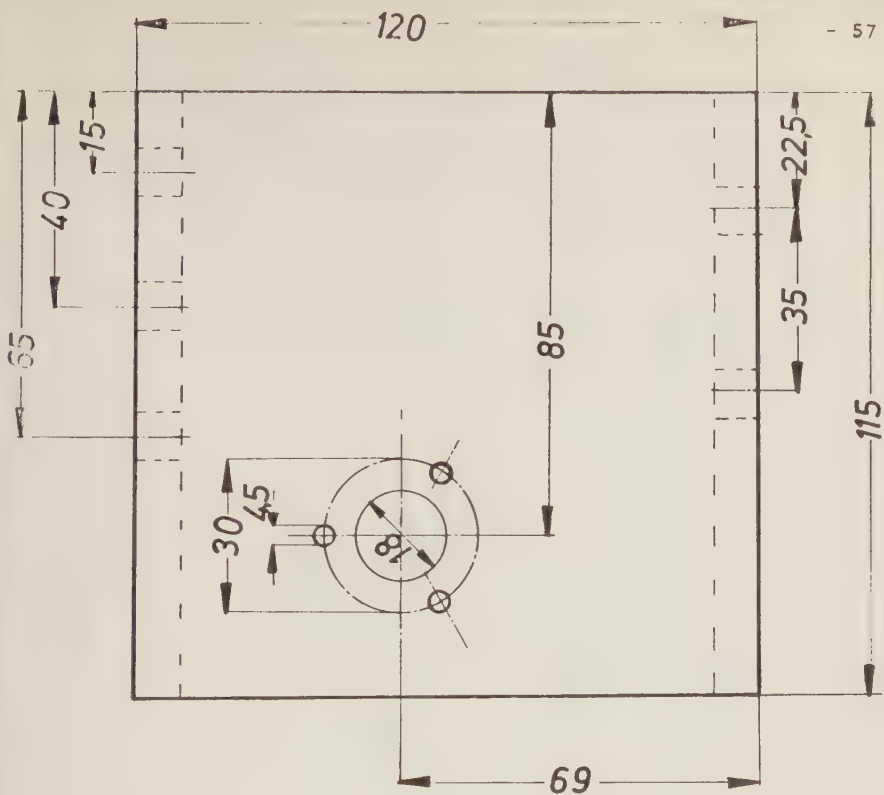
17h6	0 -Q011
------	------------

INSTITUT FÜR ARBEITSPHYSIOLOGIE
TU - München

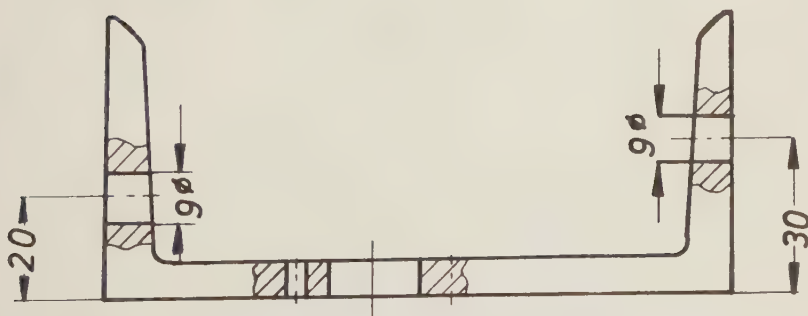
Ing.	Name	Zusammenhang:	Maßstab:
Beaufh.		Schnecke	1:1
Gepr.			
Werkst.			
Werkstoff:		Zeichnung - Nr.: FV 7	
SI 60			



Institut für Arbeitsphysiologie		
	Benennung Buchse	M 1:1
St.37	Zeichnung Nr.: FV 8	



- 57 -



je 1 rechte
und 1 linke
Ausführung

Institut für Arbeitsphysiologie

Benennung:

Lagerbock

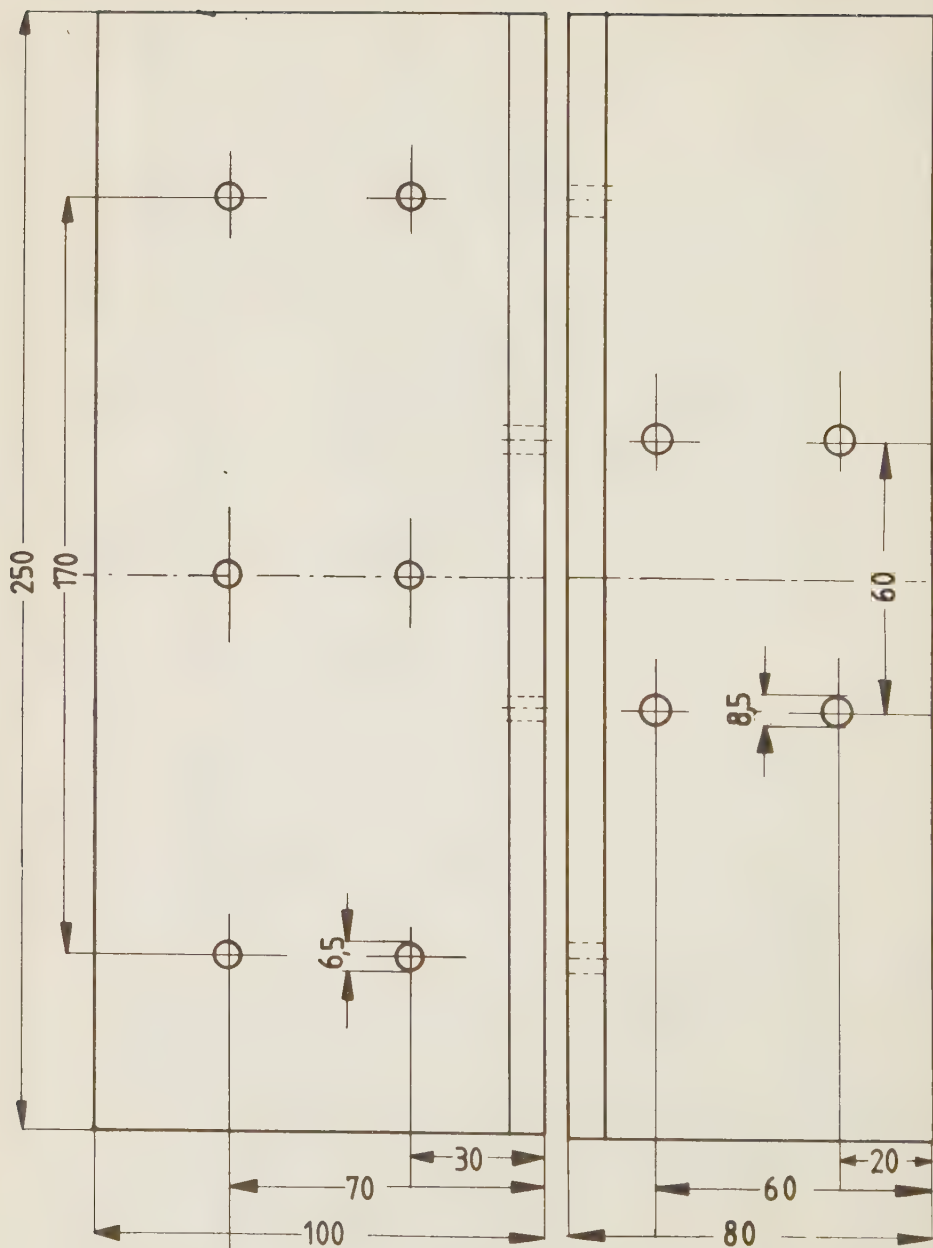
M

1:1

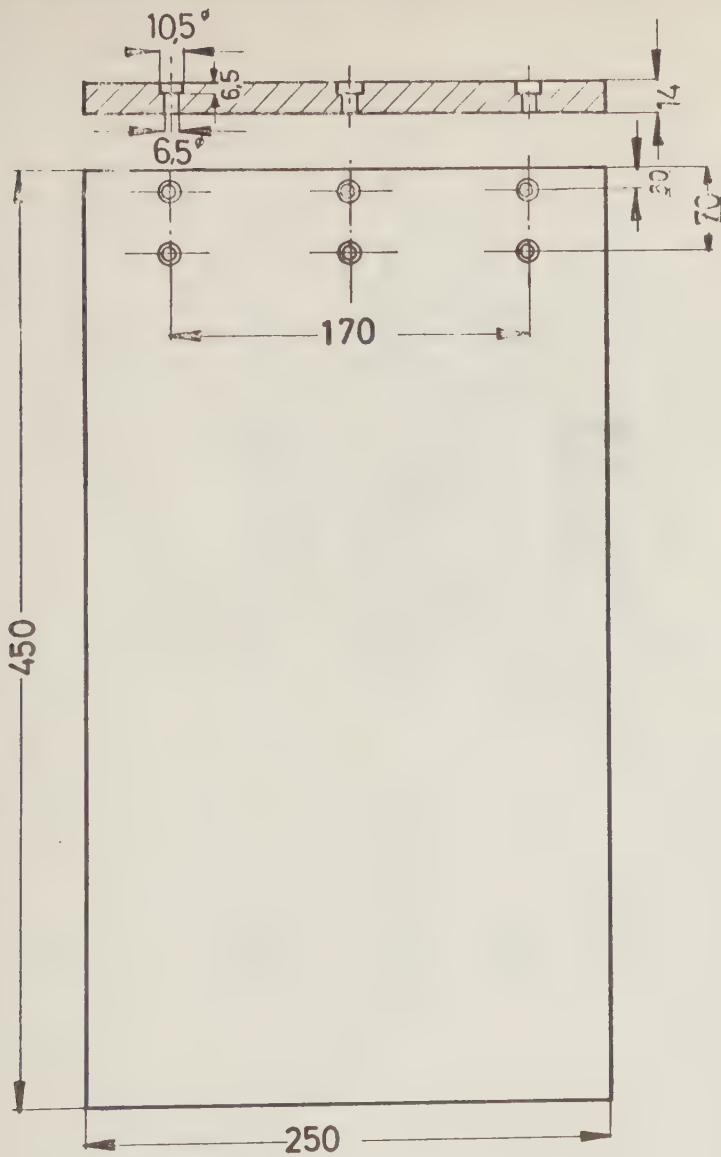
Zeichnung Nr:

FV 9

St. 37

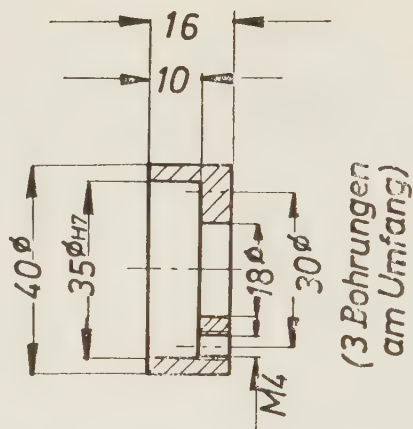


Winkel ST 37 M 1:1
FV 10



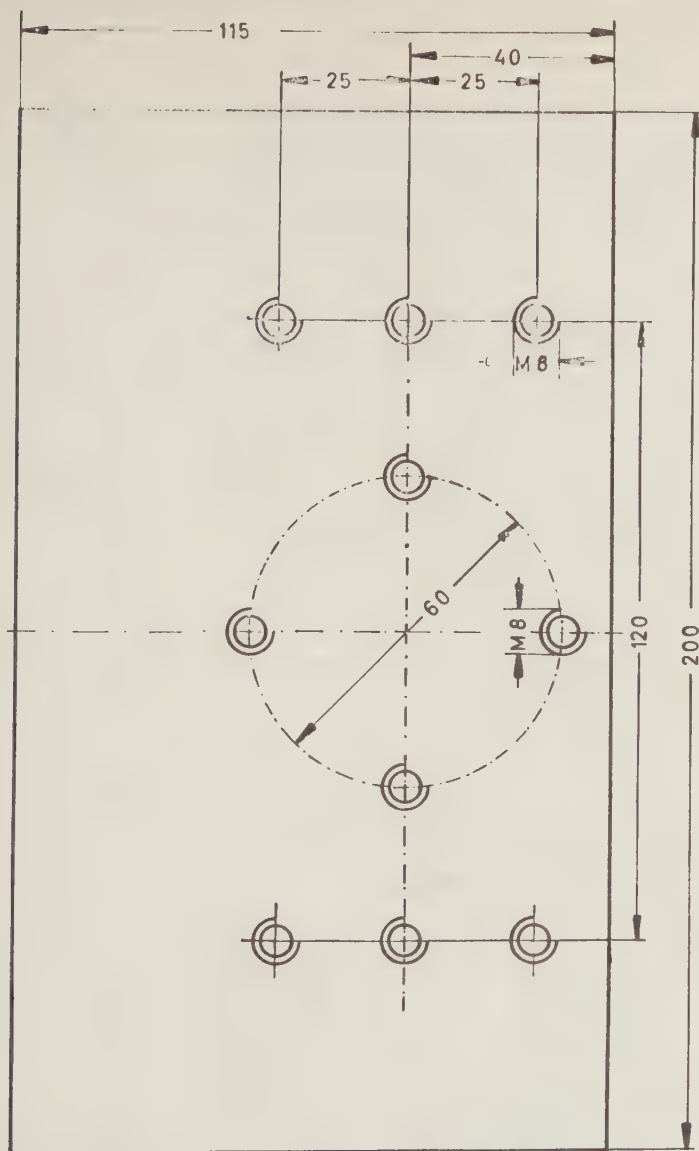
alle Kanten
entgratet

Institut für Arbeitsphysiologie		
	Benennung: Platte	M 1:25
Aluminium	Zeichnung: FV 11	



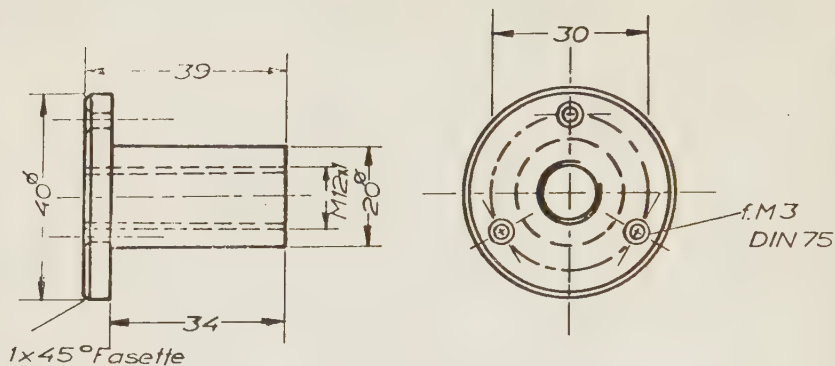
Institut für Arbeitsphysiologie

	Benennung: Lagerbuchse	M 1:1
Aluminium	Zeichnung Nr.: FV 12	



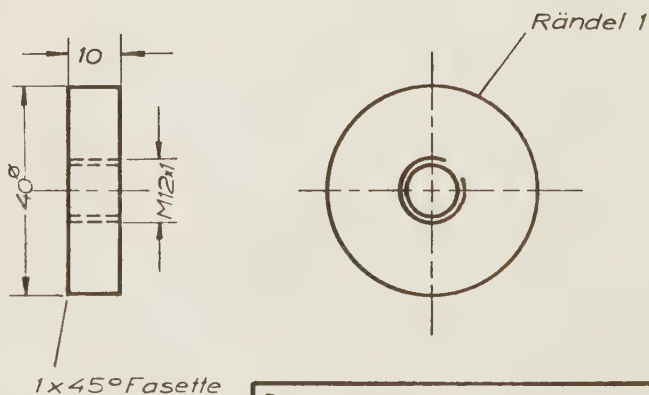
1 Stück 10 dick	Benennung: Deckplatte	M 1:1
St 37	Zeichnung Nr.: FV 13	

2 ▽



M 1:1
Werkst. Ms
Stückz. 3

4 ▽



Benennung: Gewindebuchse

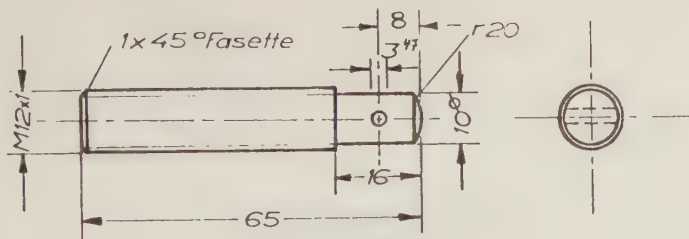
Zeichnung Nr.: FV 16

Benennung: Feststellmutter

Zeichnung Nr.: FV 17

M
1:1

3 ∇

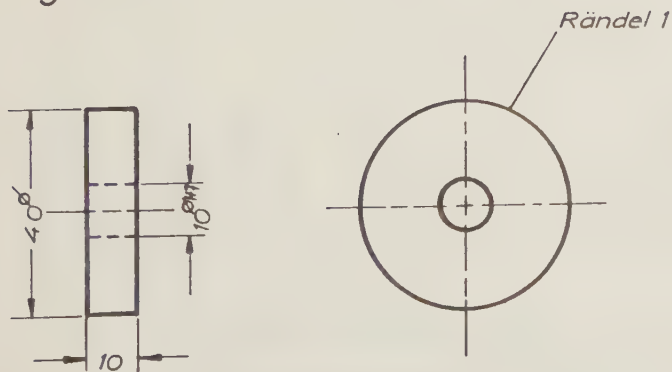


M 1:1

Werkst. 9S20

Stückz. 3

5 ∇



M 1:1

Werkst. 9S20

Stückz. 3

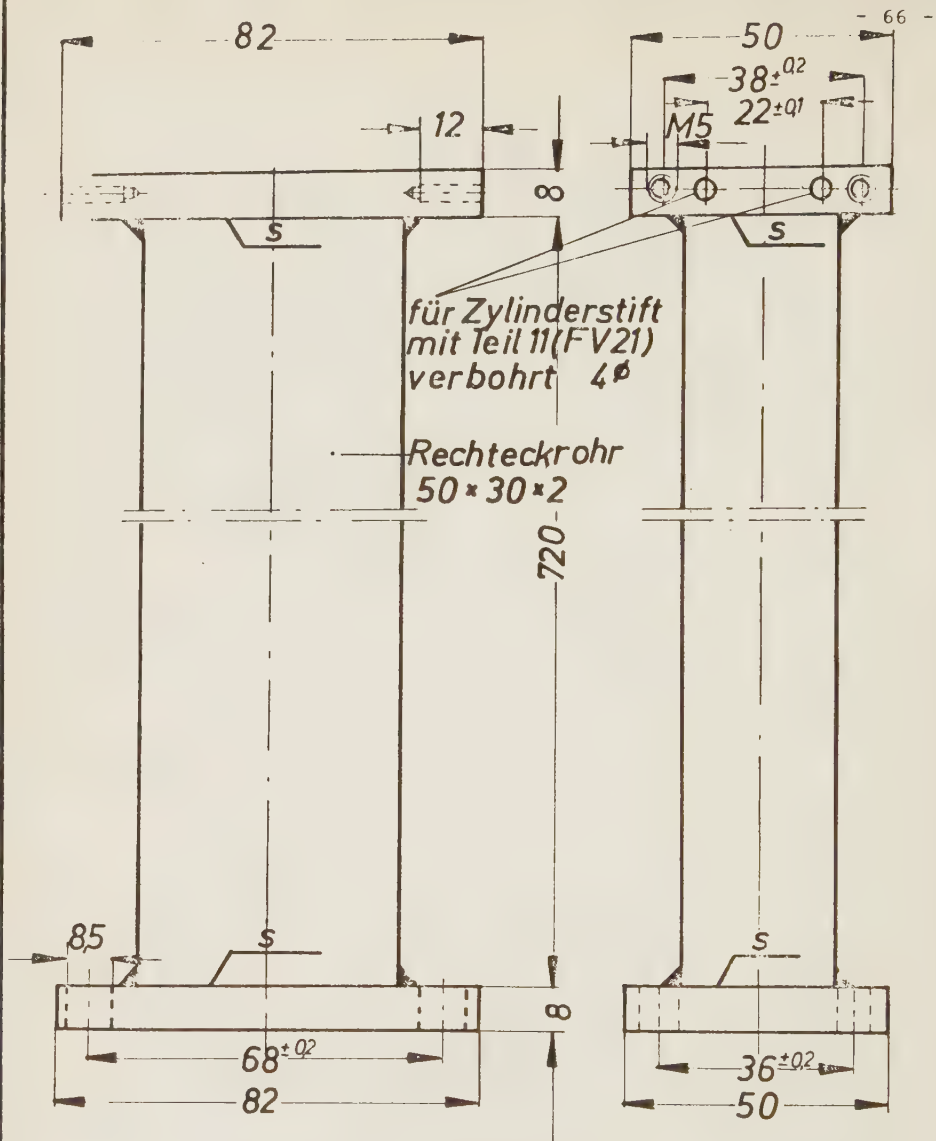
Benennung: Gewindebolzen

Zeichnung Nr.: FV 18

Benennung: Scheibe

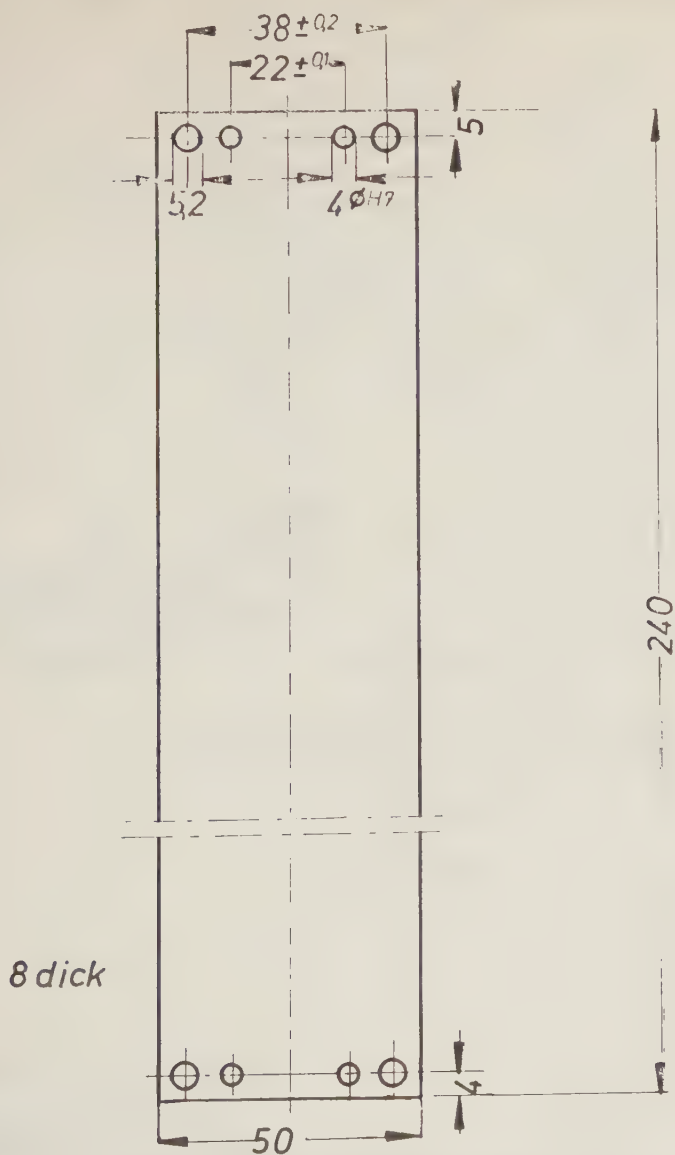
Zeichnung Nr.: FV 19

M
1:1



alle Kanten entgratet

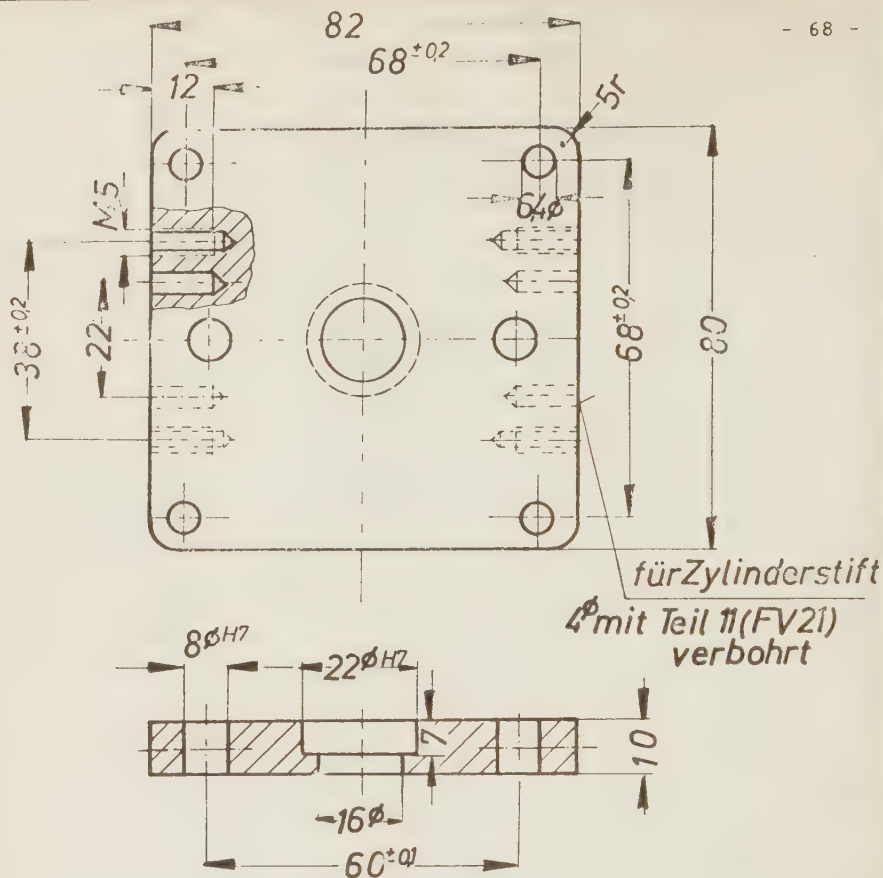
Institut für Arbeitsphysiologie		
	Benennung: Ständer komplett	M 1:1
St. 37	Zeichnung Nr: FV 20	



alle Kanten entgratet

Institut für Arbeitsphysiologie

	Benennung: Platte	M 1:1
St. 37	ZeichnungNr.: FV 21	

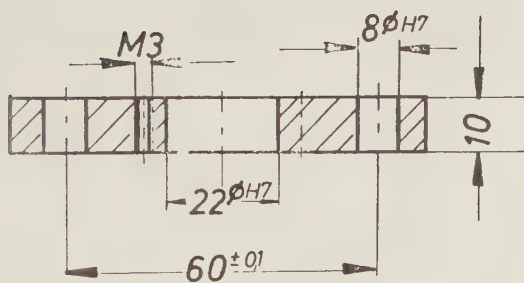
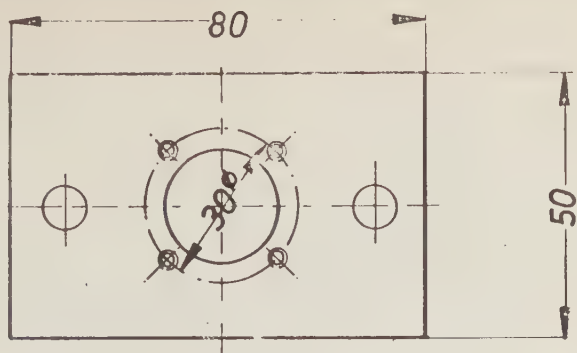


alle Kanten entgratet

22 H7	+ 0,021 0
8 H7	+ 0,015 0

Institut für Arbeitsphysiologie

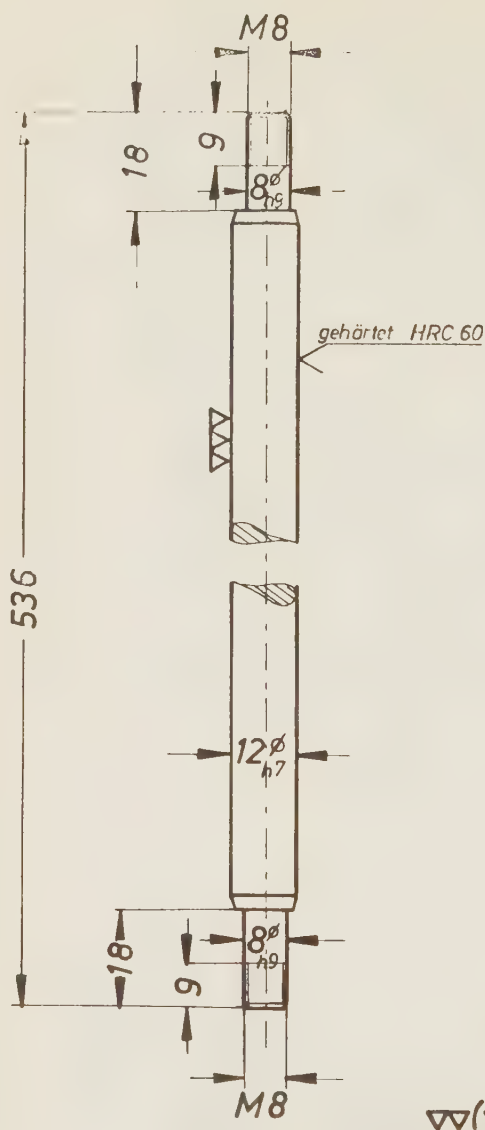
	Benennung:	M
	untere Lagerplatte	1:1
St.37	Zeichnung Nr.:	FV22



22 H7	+ 0,021 0
8 H7	+ 0,015 0

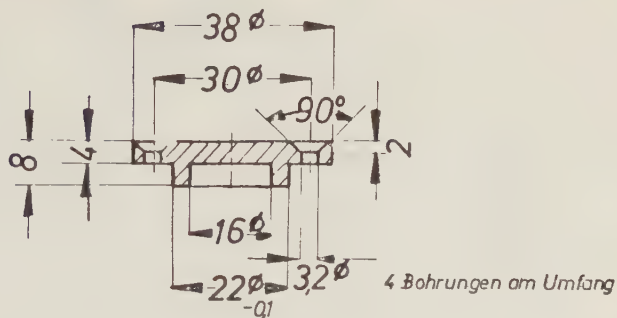
alle Kanten entgratet

Institut für Arbeitsphysiologie		
	Benennung: obere Lagerplatte	M 1:1
St. 37	Zeichnung Nr.: FV23	

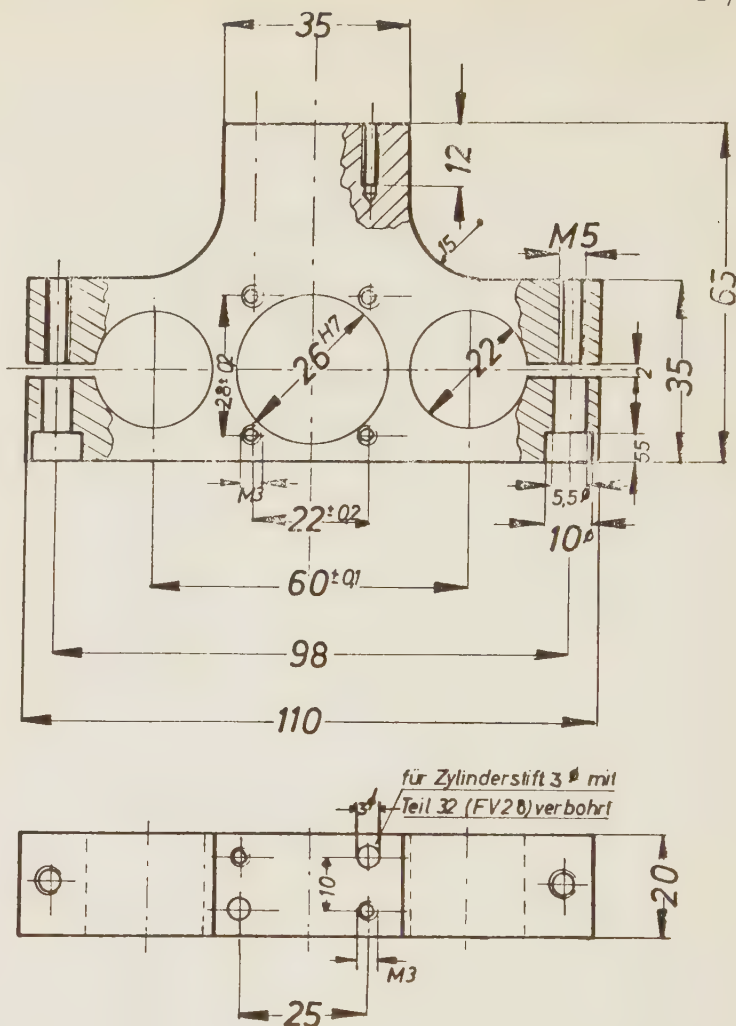


$8 \text{ } h9$	0 $0,036$
$12 \text{ } h7$	0 $0,018$

Institut für Arbeitsphysiologie		
	Benennung: Führungswelle	M 1:1
100 Cr 6	Zeichnung Nr.: FV 24	



Institut für Arbeitsphysiologie		
	Benennung: Deckel	M 1:1
ST 37	Zeichnung Nr.: FV 25	



26H7	$+0.021$ 0
------	---------------

Institut für Arbeitsphysiologie

Benennung:

Meßschlitten

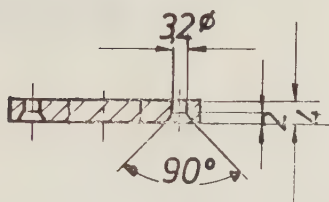
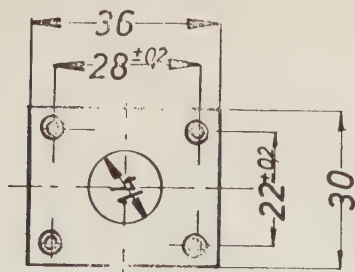
M

1:1

Zeichnung Nr.:

FV 26

Aluminium



Institut für Arbeitsphysiologie

Benennung:

Platte

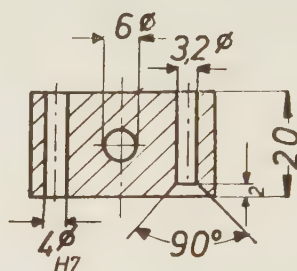
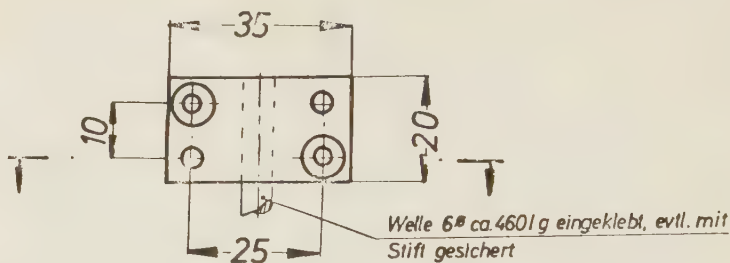
M

1:1

Zeichnung Nr:

FV27

St. 37



Institut für Arbeitsphysiologie

Benennung:

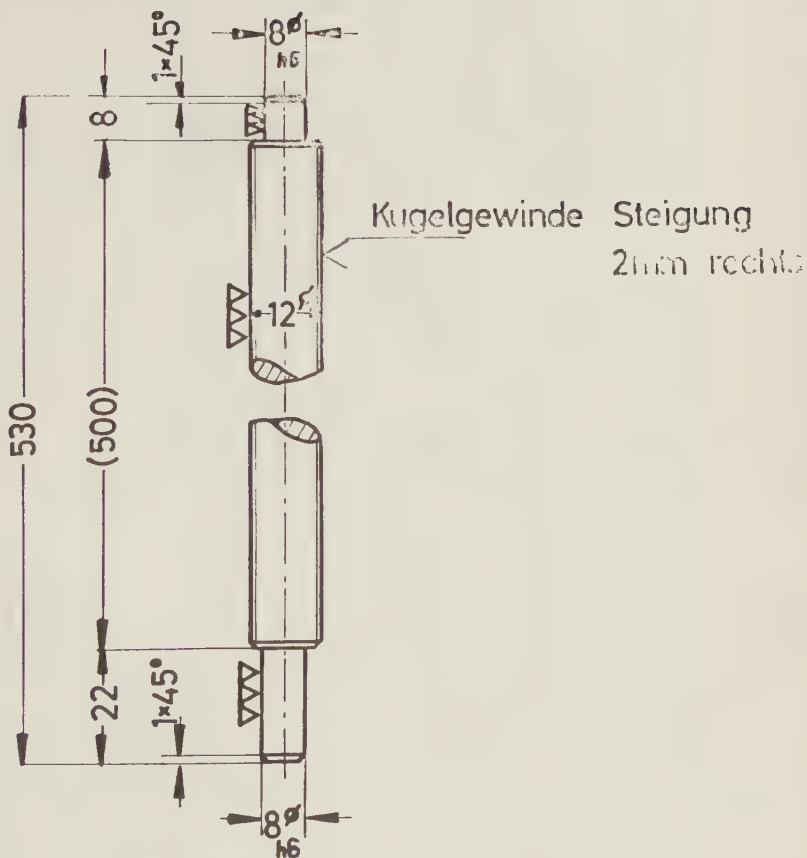
Meßstift komplett

M
1:1

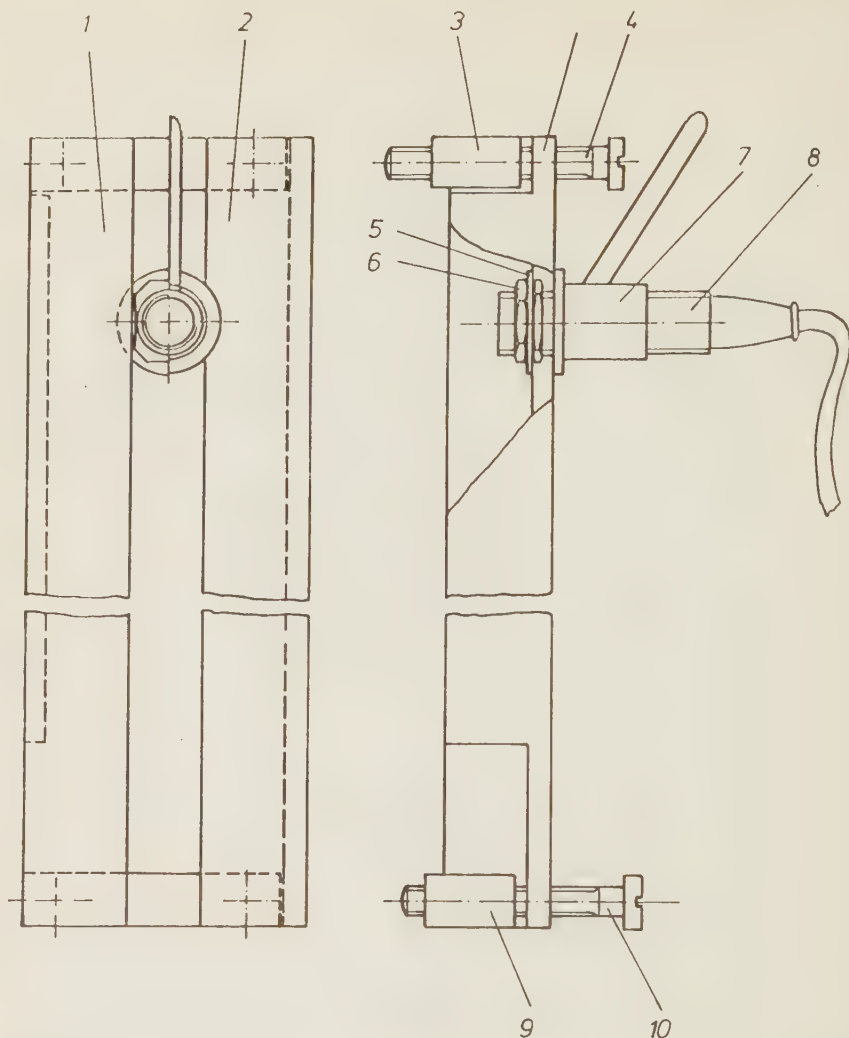
Kunststoff
(elektrisch nicht leitend)

Zeichnung Nr:

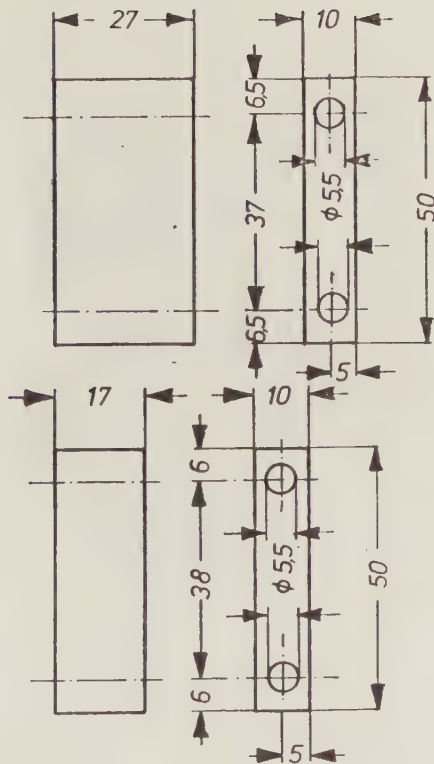
FV 28



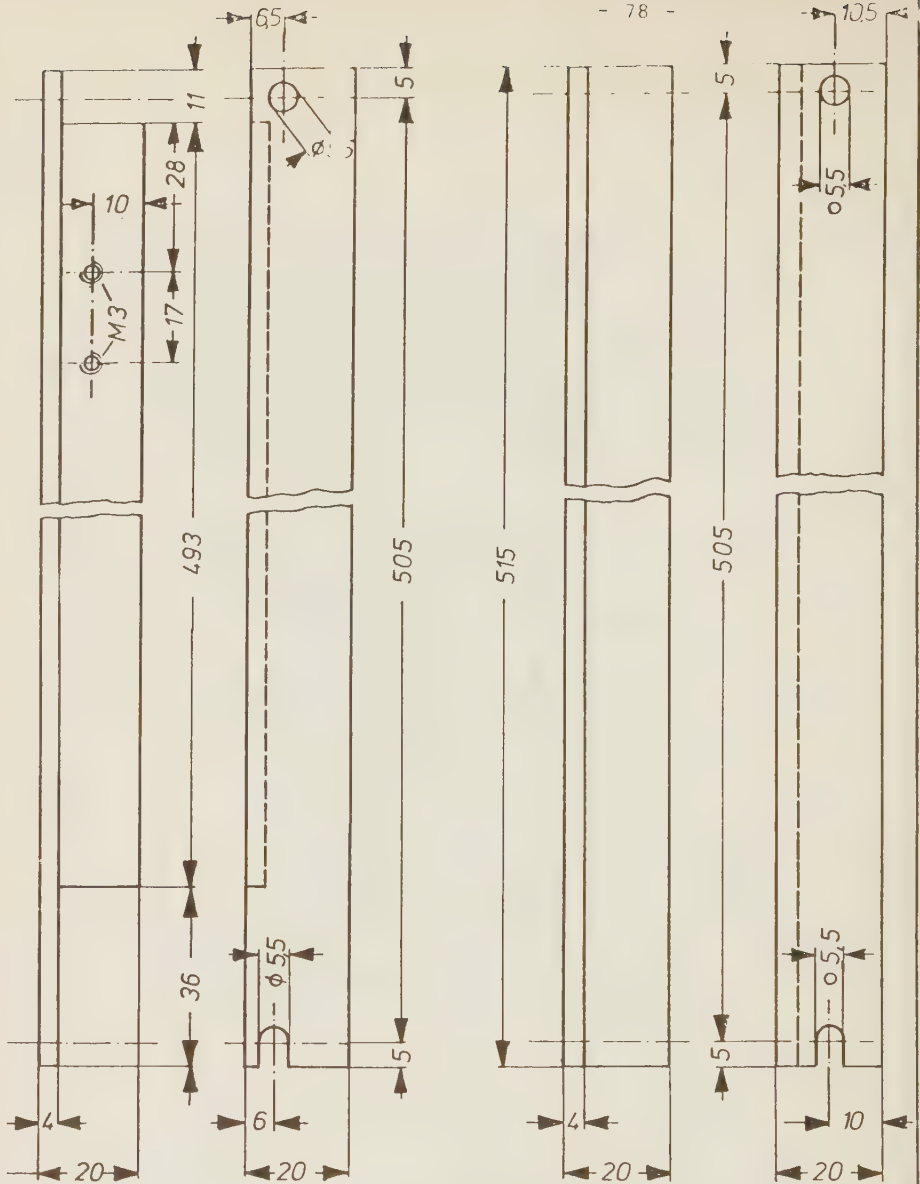
▽ (▽▽▽)		h 6	0 -0,009
Institut für Arbeitsphysiologie			
	Benennung:	Kugelspindel	M 1:1
	Zeichnung Nr:	FV 29	



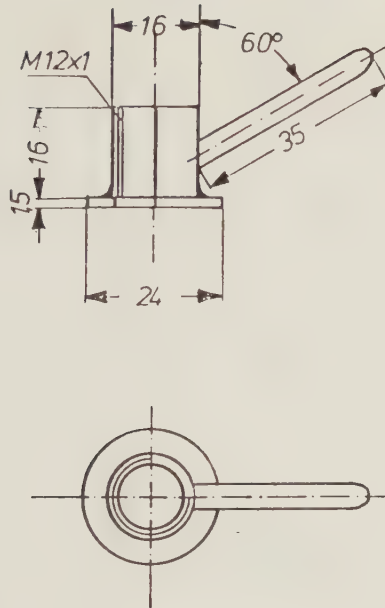
Top Name Des. Des. Datum			TUM Inst. f. Arbeitsphysiologie
Maßstab 1:1 Maße ohne Toleranz bis nach	Zusammenbauskizze der verstellbaren Nullpunkt - justierung		FV 30



<table><tr><td>Tag</td><td>Nr.</td></tr><tr><td>Gez</td><td></td></tr><tr><td>Gez</td><td></td></tr><tr><td>Nr.</td><td></td></tr></table>		Tag	Nr.	Gez		Gez		Nr.		<table><tr><td>TUM</td></tr><tr><td>Inst. f. Arbeitsphysiol.</td></tr></table>	TUM	Inst. f. Arbeitsphysiol.
Tag	Nr.											
Gez												
Gez												
Nr.												
TUM												
Inst. f. Arbeitsphysiol.												
<table><tr><td>1.1</td></tr><tr><td>Distanzstücke</td></tr></table>	1.1	Distanzstücke	<table><tr><td>Detail zu FV 30</td></tr><tr><td>FV 31</td></tr><tr><td></td></tr><tr><td></td></tr></table>	Detail zu FV 30	FV 31							
1.1												
Distanzstücke												
Detail zu FV 30												
FV 31												

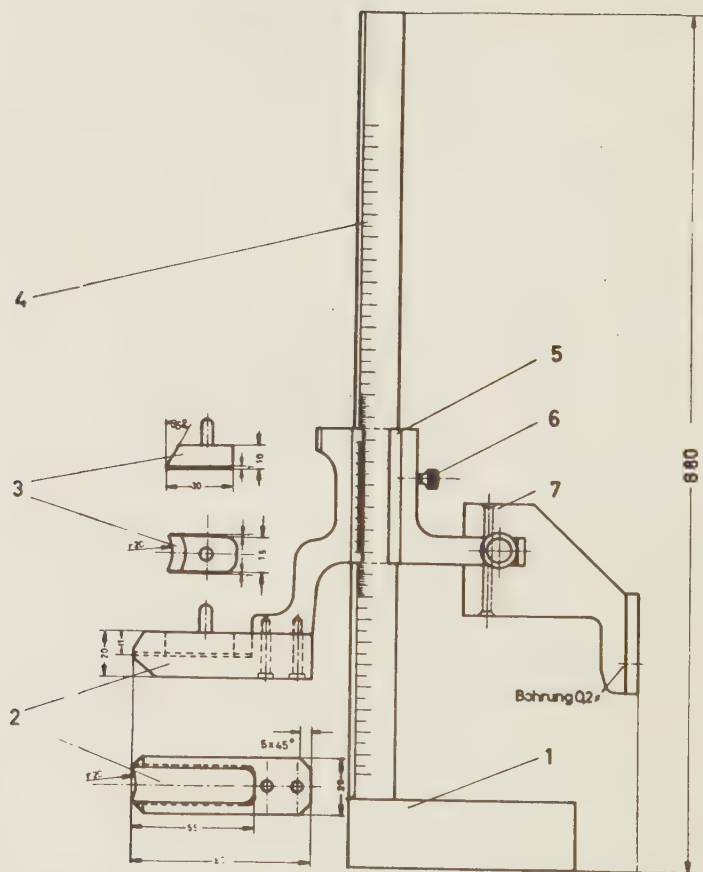


Name: _____ Ue2: _____ Ue3: _____ Ue4: _____	TUM Inst. f. Arbeitsphysiologie
Am 1.1.1991 1:1 Schienen	Detail zu FV 30 FV 32



Tag: _____ Gez: _____ Gez: _____ Norm: _____	Name: _____		TUM Inst. f. Arbeitsphysiologie
Material: _____ 1.1 Maßstab: _____ Zeichnungsart: _____	Klemmutter		Detail zu FV 30 FV 33

- 1 Grundplatte
- 2 Führung
- 3 Schlitten
- 4 Säulenführung
- 5 Gleiter
- 6 Feststellschraube
- 7 Markierplatte



Höhenmarkierer M 1:2,5

7. LITERATURVERZEICHNIS .

Zitierweise im Text: Der Klammerausdruck [/] enthält als erste Zahl die Nummer des Literaturwerks im Literaturverzeichnis; die zweite Zahl gibt die Seite der zitierten Stelle in diesem Werk an.

- [1] ABRAMSON, D.I.: Circulation in the extremities. New York-London: Academic Press 1967.
- [2] ARNIM von, D.: Physikalische Therapie von Durchblutungsstörungen verschiedener Genese, 209-217 in: Therapie der peripheren arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen, Bd. 6 der Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer 1966.
- [3] ARTURSON, G.: The microvascular permeability under normal conditions and following inflammatory reactions, 61-77 in: FÖLDI, M., Hrsg.: Ergebnisse der Angiologie Bd. 12, Stuttgart-New York: Schattauer 1976.
- [4] ATZLER, E. und R. HERBST: Die Schwankungen des Fußvolumens und deren Beeinflussung. Z. Ges. exp. Med. 38, 137-152 (1923).
- [5] BALINT, P.: Normale und pathologische Physiologie der Nieren. Berlin: VEB-Verlag Volk und Gesundheit 1969.
- [6] BASSI, G.: Die Behandlung der primären Saphenavarizen gestern, heute und morgen, 89-98 in: KLÜKEN, N.; LOOSE, K. E.: Ergebnisse der Angiologie Bd. 10, Stuttgart-New York: Schattauer 1975.
- [7] BAUER, H.: Fraktionierte Gewebssaftuntersuchung nach der Methode von Barthelheimer bei verschiedenem Unterdruck und venöser Stauung. Med. Diss., Univ. des Saarlandes (1961).
- [8] BECKER, D.: Vergleichende Prüfung eines oral und lokal angewandten Antivaricosums. Therapiewoche pp. 19, 30, 1335 (1969).
- [9] BOLLINGER, A.: Durchblutungs- und Druckmessungen, 63-67 in: WIDMER, L. K.; WAIBEL, P., Hrsg.: Arterielle Durchblutungsstörungen in der Praxis, 2. Aufl., Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1965.
- [10] BOUISSET, S.; MONOD, H.; PELOUSSE, J. L.: La posture debout. Travail Humain 22, 247-266 (1969).

- [117] BRUNE, K.; GLATT, M.; GRAF, P.: Pharmakodynamische und pharmakokinetische Aspekte der Wirkung nicht-steroidaler Antiphlogistika, 175-186 in: FÖLDI, M., Hrsg.: Ergebnisse der Angiologie Bd. 13, Stuttgart-New York: Schattauer 1976.
- [127] Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Hrsg.: Vom Wirkstoff zum Arzneimittel, Frankfurt 1973.
- [137] BURRI, C.; ENDERLIN, F.; GIGON, J.P.; GRUBER, U.; WOLFF, G.: Experimentelle Grundlagen und klinische Erfahrungen bei der Venendruckmessung, 12-20 in: ALLGÖWER, M.; FREY, R.; HALMAGYI, M.: Venendruckmessung, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- [147] CORMAN, L.A.; DIPALMA, J.R.: Animal Techniques for Measuring Drug Effects on Various Peripheral Vascular Beds, pp. 434-443 in: SIEGLER, P.E.; MOYER, J.H. (ed.): Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Vol. II, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago 1967.
- [157] DAVIS, R.P.: Biochemical and Metabolic Aspects of Transport, 109-156 in: DOWBEN, R.M., ed.: Biological Membranes, Boston/USA: Little, Brown & Comp. 1969.
- [167] DIEBSCHLAG, W.: Eine einfache Apparatur zur Bestimmung des Fußvolumens und dessen Änderungen. Z. Ges. exp. Med. 152, 179-186 (1970).
- [177] DOUWES, F.R.: Influence of various anti-inflammatory drugs on human granulocytic leukocytes, their function and the release of lysosomal enzymes, 135-142 in: FÖLDI, M., Hrsg.: Ergebnisse der Angiologie Bd. 13, Stuttgart-New York: Schattauer 1976.
- [187] DUBREUIL, A.: Postes de travail assis et troubles circulatoires. Etude présentée pour le Commissariat Général du Plan d'Equipment et de la Productivité par laboratoire de Physiologie du Travail du C.N.R.S. Paris (1967).
- [197] DRURY, A.N.; JONES, N.W.: Observations upon the rate at which oedema forms when the veins of the human limb are congested. Heart 14, 55-70 (1927).
- [207] ECHT, M.; LANGE, L.: Die Beeinflussung des venösen Gefäßtonus durch Effortil. MMW 114, 1418-1420 (1972).
- [217] EHRINGER, H.: Zur Wirkung von reinem Dihydroergocristin auf Extremitätendurchblutung und periphere Venen-tonisierung des Menschen. Int. J. clin. Pharmacol. 3, 81-86 (1970).

- [22] FELIX, W.: Wirkungsmechanismus der internen Therapie mit "Venopharmaka". Deutsches Mediz. Journal 21, 456-466 (1970).
- [23] FEURSTEIN, V.: Grundlagen und Ergebnisse der Venendruckmessung zur Prüfung des zirkulierenden Blutvolumens, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- [24] FISCHER, H.: Primäre und sekundäre Varikose, Nr. 4 der Kurzmonographien Sandoz, Nürnberg: Sandoz AG 1971.
- [25] FISCHER, H.: Behandlung des Ödems in der Phlebologie, Fragen der Nützlichkeit einer medikamentösen Therapie, 283-293 in: FÖLDI, M., Hrsg.: Ergebnisse der Angiologie, Bd. 13, Stuttgart-New York: Schattauer 1976.
- [26] GANONG, W.F.: Medizinische Physiologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971.
- [27] GAUER, O.H.: Kreislauf des Blutes, 65-186, in: LANDOIS-ROSEMANN: Lehrbuch der Physiologie des Menschen Bd. 1, 28. Aufl. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.
- [28] GOLENHOFEN, K.; HENSEL, H.; HILDEBRANDT, G.: Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen, Stuttgart: Thieme 1963.
- [29] GREGG: In the Physiological Basis of Medical Practice, 8th ed., Best and Taylor, Eds., Williams and Wilkins 1966.
- [30] GÜGEL-FRANK, M.: Erfahrungen mit Venopyronum triplex Kapseln. Med. Monatsschr. 25, 32-33 (1971).
- [31] GÜTTSCHE, O.; KELZ, Th.: Die Wirkung von Reparil auf das posttraumatische Ödem. MMW 113, 991-993 (1971).
- [32] HAID-FISCHER, F.; HAID, H.: Venenfibel. Stuttgart: Thieme 1965.
- [33] HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, 5. Aufl., Stuttgart: Thieme 1957.
- [34] HEINHOLD, J.; GAEDE, K.W.: Ingenieur-Statistik. München: Oldenbourg 1964.
- [35] HOUSE, C.R.: Water Transport in Cells and Tissues, London/England: Edward Arnold Publ. Ltd. 1974.
- [36] ILLIG, L.: Die terminale Strombahn. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.

- [37] JAQUES, R.: Charakterisierung der pharmakologischen Wirkungsweise von Glyvenol, 120-127 in: CIBA-GEIGY AG, Hrsg.: Chronische venöse Insuffizienz - Neue Aspekte, Basel 1971.
- [38] JOHNSON, H.D.; PFLUG, J.: The Swollen Leg, London/England: William Heinemann Medical Books Ltd. 1975.
- [39] JOHNSON, J.A.: A Model for Capillary Exchange with Applications, 206-217 in: CRONE, C.; LASSEN, N.A., eds.: Capillary Permeability, Copenhagen K/Dänemark: Munksgaard Int. Booksellers and Publ. Ltd. 1970
- [40] KEATES, J.S.: Oral-Kontrazeptiva verändern zyklische Beindurchblutung. Medical Tribune (Ausgabe Deutschland) 5, 1 und 30 (1970).
- [41] KUHNKE, E.: Die Wirkung der Kräfte im Kapillargebiet auf Filtration, Reabsorption und Konzentrierung der Gewebsflüssigkeit, 79-91 in: FÖLDI, M., Hrsg.: Ergebnisse der Angiologie Bd. 12, Stuttgart-New York: Schattauer 1976.
- [42] LANDIS, E.M.; GIBBON, J.: Der Einfluß der Temperatur und des Gewebsdruckes auf die Flüssigkeitsbewegung durch die Kapillarwand. Ref. Kongr. Ztr.bl. 71, 701 (1933).
- [43] LANGE, L.; ECHT, M.: Vergleichende Untersuchungen über venotonisierende Pharmaka. Fortschr. Med. 90, 1161-1164 (1972).
- [44] LEU, H.J.: Die phlebologische Sprechstunde, Bern-Stuttgart: Hans Huber 1969.
- [45] LEWIS, G.P., ed.: The Role of Prostaglandins in Inflammation, Bern-Stuttgart-Wien: Hans Huber 1976.
- [46] LINDNER, J.; EURICH, R.; UEBERBERG, H.: Inflammation, 1-35 in: FÖLDI, M., Hrsg.: Ergebnisse der Angiologie Bd. 13, Stuttgart-New York: Schattauer 1976.
- [47] LOTZ, H.: Orale Therapie venöser Durchblutungsstörungen unter arbeitsmedizinischen Aspekten. Z. f. Allg. med./Der Landarzt 45, 1174-1180 (1969).
- [48] MELLANDER, S.: The Regulation of Blood Flow. Proceedings of the Royal Society of Medicine 61, 55-61 (1968).
- [49] MELLANDER, S.; ÖBERG, B.; ODELRAM, H.: Vascular adjustments to increased transmural pressure in cat and man with special reference to shifts in capillary fluid transfer. Acta physiol. scand. 61, 34-48 (1964).

- [50] MONOD, H.; ODIER, M.; BARA, C.; POTTIER, M.: Dispositif pour la mesure des variations de volume des membres inferieurs. Le travail humain, 1, 22-30 (1966).
- [51] MOSSO, A.: A l'etude de la circulation du sang chez l'homme. Archives italiennes de biologie 5, 130-143 (1884).
- [52] MÜTZE, K.: ABC der Optik, Hanau/Main: Verlag Dausien 1961.
- [53] NACHBUR, B.: Hämodynamik der venösen Makrozirkulation, 77-89, in: Chronische venöse Insuffizienz - Neue Aspekte, CIBA-GEIGY-AG, Hrsg.: Basel 1971.
- [54] NETTER, H.: Wasser- und Elektrolythaushalt, 370-391, in: LANDOIS-ROSEMANN: Lehrbuch der Physiologie des Menschen Bd. 1, 28. Aufl. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.
- [55] NETZER, C.O.: Die Wadenmuskelpumpe. Münch. Med. Wschr. 113, 1001-1006 (1971).
- [56] N. N.: Möglichkeiten der saluretischen Therapie, Frankfurt: Farbwerke Hoechst AG 1970.
- [57] N. N.: Ödeme und ihre diuretische Therapie, Mannheim: Boehringer 1975.
- [58] PAUSCHINGER, P.; MATIS, P.; RIECKERT, H.: Die Veränderung der Durchblutung im Bereich der unteren Extremitäten infolge Inaktivität und ihre Beeinflussung durch Trasylol. Med. Welt 19 (N. F.) 2822-2824 (1968).
- [59] PAUSCHINGER, P.: Das venöse System - Hämodynamik und Therapie, 3-23 in: Bayer. Landesapothekerkammer, Hrsg.: Das venöse System - Erkrankungen und therapeutische Möglichkeiten, Schriftenreihe Heft 13, 1977.
- / 60] RANCKEN, D.: Über die Volumenverhältnisse des Armes bei Massage, aktiver Muskelarbeit und lokalem Heißluftbade. Scand. Arch. Physiol. 23, 55-67 (1909-1910).
- / 61] RENBOURN, E.T.: Physiologie und Hygiene der Kleidung, 26-36, in: Ciba-Rundschau, H. 4 (1964).
- / 62] RIECKERT, H.: Orthostasesyndrom, Nr. 6 der Kurzmonographien Sandoz, Nürnberg: Sandoz AG 1973.
- [63] ROSENKILDE, H.: Animal Techniques for Evaluating Anti-Inflammatory Drugs, pp. 492-501, in: NODINE, J.H.; SIEGLER, P.E., eds. : Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Vol. I, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago 1967.

- [64] SCHADE, H.; MENSCHER, H.: Über die Gesetze der Gewebsquellung und ihre Bedeutung für klinische Fragen. Z. klin. Med. 96, 279 (1923).
- [65] SCHLEMMER, W.: Arzneimittel und andere Maßnahmen zur Linderung von Beschwerden des venösen Systems, 24-75 in: Bayer. Landesapothekerkammer, Hrsg.: Das venöse System - Erkrankungen und therapeutische Möglichkeiten, Schriftenreihe Heft 13, 1977.
- [66] SCHOBER, H.: Das Sehen, Bd. II, 3. Aufl., Leipzig: VEB Fachbuchverlag 1964.
- [67] SCHROEDTER, M.: Standmessung in Behältern, Berlin: VEB Verlag Technik 1965.
- [68] SIEGENTHALER, W.: Klinische Physiologie und Pathologie des Wasser- und Salzhaushaltes mit besonderer Berücksichtigung der Beziehungen Aldosteron-Ödeme-Diuretica, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- [69] SIGG, K.: Beinleiden, 2. Aufl., Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1976.
- [70] SIGG, K.: Prophylaxe und konservative Therapie der Venenerkrankungen, 249-265 in: Therapie der peripheren arteriellen und venösen Durchblutungsstörungen, Bd. 6 der Schriftenreihe der Bayer. Landesärztekammer 1966.
- [71] SOSTMANN, H.: Untersuchung über die Kapillarpermeabilität bei akuter und chronischer Nephritis, Med. Diss., Univers. Frankfurt/M. (1941).
- [72] STARLING, E.H.: Physiological factors involved in the causation of dropsy. The Lancet, pp. 1331-1334 (1896).
- [73] STEELE, A.D.; McCARTY, D.J.: Clinical Techniques for Evaluating Anti-Inflammatory Drugs, pp. 748-752, in: SIEGLER, P.E.; MOYER, J.H., eds.: Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation, Vol. II, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago 1967.
- [74] STRAUBE, G.: Zur Therapie der venösen Stauungen. Med. Welt 23 (N. F.) 1227-1229 (1972).
- [75] STÜTTGEN, G.: Die normale und pathologische Physiologie der Haut, Stuttgart: Fischer 1965.
- [76] SZIRMAI, E.; CELANDER, D.R.; SACHS, V.: Pentosanpoly-sulfoester bei peripheren Durchblutungsstörungen. Ärztl. Praxis 20, 3630 (1968).

- [77] TAEGER, K.: Beiträge zur Pathophysiologie der Pro-
teaseninhibitoren. Medizin. Dissertation, Lud-
wig-Maximilians-Universität München (1970).
- [78] THULESIUS, O.K.: Zur Venen-Hämodynamik, 30-40, in:
CIBA-GEIGY-AG, Hrsg.: Chronische venöse In-
suffizienz - Neue Aspekte, Basel 1971.
- [79] THULESIUS, D.; NORGREN, L.; GJÖRES, J.E.: Foot-volumetry,
a new Method for Objectiv Assessment of Edema and
Venous Function. VASA, Bd. 2, 325-329 (1973).
- [80] TURNER, A.H.; NEWTON, M.J.; HAYNER, F.W.: The circu-
latory recreation to gravity in healthy young
women. Amer. J. Physiol. 94, 507-520 (1930).
- [81] WATERFIELD, R.L.: The effect of posture on the volume
of the leg. J. Physiol. London 72, 121 (1931).
- [82] WETZEL, N.C.; ZOTTERMANN, Y.: On differences in the
vascular coloration of various regions of the
normal human skin. Heart 13, 358 (1926).
- [83] WHITNEY, R.J.: The measurement of volume changes in
human limbs. J. Physiol. London 121, 1-27 (1953).
- [84] WILLOUGHBY, D.A.: Mediators of inflammation, 37-39 in:
FÖLDI, M., Hrsg.: Ergebnisse der Angiologie
Bd. 13, Stuttgart-New York: Schattauer 1976.
- [85] WINNE, D.: Eine theoretische Betrachtung zur Capillar-
permeabilität. Pflügers Arch. 278, 374-382 (1963).

LEBENS LAUF

Wilfried, Ernst D i e b s c h l a g

Geburtsdatum 27. März 1938
Geburtsort Marburg/Lahn
Verheiratet seit 11.8.1978 mit Dr. agr. Ursula Diebschlag,
 geb. Schneider

Vater Univ.-Doz. Dr. phil. Emil Diebschlag,
 geb. am 14.2.1911, gefallen am 24.2.1942
Mutter Erika Diebschlag, geb. Büttner, Oberstudien-
 rätin i. R., geb. am 4.6.1910
Schwester Jutta Diebschlag, Ärztin
 geb. am 29.4.1940

Grundschule 1945-1949 in Marburg/Lahn
Höhere Schule 1949-1958 " " "
Reifeprüfung 19.3.1958 " " "
Wehrdienst 1.4.1958-31.3.1959
Studium - des Bauwesens vom 1.10.1959-19.11.1965 an
 der Technischen Hochschule Darmstadt und der
 Technischen Universität München;
 Abschluß mit dem Zeugnis des Dipl.-Ing.
 - der Wirtschaftswissenschaften vom 1.10.1965-
 8.11.1967 an der Technischen Universität
 München;
 Abschluß mit dem Zeugnis des Dipl.-Wirtsch.-
 Ing.
 - der Humanmedizin vom 1.10.1970-10.2.1978 an
 der Ludwig-Maximilian-Universität München;
 Abschluß mit dem Staatsexamen.

Promotion zum Dr.-Ing. am 26.1.1972 im Fachbereich
 Maschinenwesen der Technischen Universität
 München.

Habilitation zum Dr.-Ing. habil. am 20.12.1976 im Fachbereich
 Maschinenwesen der Technischen Universität Mün-
 chen mit nachfolgender Ernennung zum Privat-
 dozenten.

Wissenschaftliche am Institut für Arbeitsphysiologie der Tech-
Tätigkeit nischen Universität München (Dir. o. Prof.
 Dr. med. Wolf Müller-Limmroth)
 - vom 15.12.1967-30.9.1969 als wissenschaft-
 licher Mitarbeiter,
 - vom 1.10.1969-30.4.1977 als wissenschaft-
 licher Assistent,
 - seit 1.5.1977 als wissenschaftlicher Ober-
 assistant

München, den 14. Februar 1979

W. Diebschlag
(PD Dr. W. Diebschlag)

